



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ**  
Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Β. Φεζουλίδης

---

*Διδακτορική Διατριβή*

**"ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΩΣ**  
**ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΩΝ**  
**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ"**

Υπό

**ΑΡΓΥΡΩΣ Γ. ΜΑΖΙΩΤΗ**

Ακτινολόγος 2013

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Διδακτορικού Διπλώματος  
Λάρισα, 2013

© 2013 Αργυρώ Μαζιώτη

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (3<sup>η</sup>/03-04-2013 ΓΣΕΣ):**

**1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**

Δρ. Ιωάννης Β. **Φεζουλίδης**  
Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

**2<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Γεώργιος Ν. **Νταλέκος**  
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

**3<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Κωνσταντίνος **Τεπετές**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**4<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Γεώργιος Κ. **Κουκούλης**  
Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**5<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Καλλιόπη **Ζάχου**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**6<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Χρήστος **Ρούντας**  
Λέκτορας Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

**7<sup>ος</sup> Εξεταστής**

Δρ. Νικόλαος Λ. **Κελέκης**  
Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Αθηνών

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί περίπου το 90% των νεοεξεργασιών του ήπατος, συνιστώντας την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενου με καρκίνο στους άντρες και την έκτη στις γυναίκες. Ασθενείς με πολύ πρώιμο ή πρώιμο ΗΚΚ μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργικές μεθόδους. Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται με ανεγχείρητο ΗΚΚ σε ενδιάμεσο στάδιο, όπου και συστήνεται ως θεραπεία εκλογής ο διαδερμικός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός.

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί καταρχήν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του διαδερμικού ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, στα πλαίσια της κλινικής πράξης. Επιπρόσθετα, αναλύεται η επιβίωση των ασθενών και οι δυνητικοί παράγοντες που την επηρεάζουν.

Πριν προχωρήσω στο κυρίως κείμενο της διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν, άμεσα ή έμμεσα, στην περάτωση αυτού του έργου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου Ι. Φεζουλίδη, ο οποίος ήδη από τα φοιτητικά μου χρόνια με ώθησε στην επιστήμη της Ακτινολογίας, ενώ στη συνέχεια με βοήθησε στην εκπαίδευσή μου ως ειδικευόμενη, είχε την ιδέα του θέματος της παρούσας διατριβής και ασχολούνταν ενεργά με οποιοδήποτε θέμα προέκυπτε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Επίσης, οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στον Καθηγητή Παθολογίας Γ.Ν. Νταλέκο, διότι, δημιουργώντας στη Θεσσαλία ένα κέντρο αναφοράς για τα νοσήματα του ήπατος, βοήθησε ουσιαστικά όχι μόνο στην ανεύρεση των ασθενών

της μελέτης μου, αλλά και στην παρακολούθηση της μετέπειτα πορείας τους. Επίσης η συμβολή του στη συγγραφή και τελικά στη δημοσίευση του ξενόγλωσσου άρθρου που προέκυψε από αυτήν την διατριβή ήταν καθοριστική και πολύτιμη. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλη την ομάδα της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τους συνεργάτες του κ. Νταλέκου, που, υπό την καθοδήγηση του καθηγητή, συνέβαλαν τα μέγιστα σε όλες τις φάσεις διεκπεραίωσης αυτής της διατριβής.

Επίσης ευχαριστώ πολύ τον Αν. Καθηγητή Κ. Τεπετέ, ο οποίος έβρισκε πάντα χρόνο μεταξύ των χειρουργείων για να με δει και να με βοηθήσει, καθώς και τον κ. Χ. Ρούντα για την πολύτιμη βοήθειά του όλα αυτά τα χρόνια που διήρκεσε η μελέτη, για τη διενέργεια των επεμβατικών πράξεων και για το χρόνο που μου αφιέρωσε (και μάλιστα πάντα με το χαμόγελο).

Τέλος, ένα ξεχωριστό ευχαριστώ θα ήθελα να δώσω στον Καθηγητή Ν. Κελέκη, που, αν και δε με θυμάται ως φοιτήτρια, με εμπιστεύτηκε στη συνέχεια ως ιατρό και άνοιξε νέους ορίζοντες στην επιστήμη μου.

*Αργυρώ Μαζιώτη*

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ**

### **ΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :** Μαζιώτη Αργυρώ

**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:** Γεώργιος

**ΟΝΟΜΑ ΜΗΤΡΟΣ:** Κασσιανή

**ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** Έγγαμη με δύο παιδιά

**ΤΗΛΕΦΩΝΑ :** 2106141682 / 6944947211

**E- MAIL:** argyromazioti@yahoo.gr

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ-ΣΠΟΥΔΕΣ**

- **14/06/95 :** Απολυτήριο από το 2ο Λύκειο Πεύκης με βαθμό «Άριστα»
- **30/09/96 :** Έναρξη σπουδών Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- **25/10/02 :** Απόκτηση του πτυχίου Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με βαθμό «Άριστα»
- **17/03/03 - 20/02/07 :** Ειδικευόμενη Ακτινοδιαγνωστικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας «Κουτλιμπάνειο και Τριανταφύλλειο»
- **5/3/07 :** Έναρξη εκπόνησης διδακτορικής διατριβής στο τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με θέμα «Ενδοαρθρική χημειοθεραπεία και εμβολισμός ως επικουρικές και εναλλακτικές μέθοδοι θεραπείας ηπατικών νεοπλασμάτων»
- **26/03/07 - 07/07/08:** Ειδικευόμενη Ακτινοδιαγνωστικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών

- **08/07/08 -07/01/09** : Παραμονή στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών ως υπεράριθμη ειδικευόμενη
- **19/01/09** : Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Ακτινοδιαγνωστικής από τη Νομαρχία Αθηνών
- **20/01/09** : Απαλλαγή υπηρεσίας υπαίθρου
- **09/2011**: Έναρξη μεταπτυχιακού στο ΕΑΠ «Διοίκηση Μονάδων Υγείας»

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλικά : First Certificate in English (Cambridge)

Γαλλικά : Sorbonne II

### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

**16/3/2009 - 16/3/2010**: Επικουρική Επιμελήτρια στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών με αντικείμενο Παιδοακτινολογία (κλασσική ακτινολογία, υπερηχοτομογραφία, Υπολογιστική και Μαγνητική Τομογραφία) και απεικόνιση ΚΝΣ με Μαγνητική Τομογραφία

**07/2/2011- 07/2/2012**: Επικουρική Επιμελήτρια στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών με αντικείμενο Παιδοακτινολογία (κλασσική ακτινολογία, υπερηχοτομογραφία, Υπολογιστική και Μαγνητική Τομογραφία) και απεικόνιση ΚΝΣ με Μαγνητική Τομογραφία

**01/03/2012-σήμερα**: Επιστημονικός συνεργάτης ΕΛΚΕ στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αττικών με αντικείμενο Παιδοακτινολογία (κλασσική ακτινολογία, υπερηχοτομογραφία, Υπολογιστική και Μαγνητική Τομογραφία)

**01/09/2012-σήμερα:** Συνεργάτης στην Ευρωιατρική Ψυχικού με αντικείμενο υπερηχογραφικές εξετάσεις σε παιδιά και ενήλικες

#### **ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ 56 ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΗΜΕΡΙΔΩΝ**

#### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

1. 7ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 27-29 Απριλίου 2001 : «Σάρκωμα μαστού: Μελέτη 5 περιπτώσεων». *Μ.Μαλανδράκης, **A.Μαζιώτη**, Β.Κ.Κουρίτας, Ι.Βουλημενέας, Α.Μαρκόνης, Ν.Κελέκης, Ι.Φεζουλίδης*
2. 7ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα, 27-29 Απριλίου 2001 : «Χρόνιο μετεγχειρητικό κοκκίωμα από ξένο σώμα στην κοιλιακή χώρα. Μελέτη 2 περιπτώσεων με υπολογιστική τομογραφία». ***A.Μαζιώτη**, Β.Κ.Κουρίτας, Ι.Βουλημενέας, Μ.Μαλανδράκης, Α.Μαρκόνης, Ν.Κελέκης, Ι.Φεζουλίδης*
3. 12ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Λάρισα, 14-16 Νοεμβρίου 2002 : «Απεικονιστικά ευρήματα σε δύο περιπτώσεις εγκεφαλικής ημιατροφίας (ΣΔΡ Dyke-Davidoff-Masson)». *Α.Μαρκόνης, **A.Μαζιώτη**, Κ.Βάσιου, Ι.Φεζουλίδης*
4. 14ο Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 29 Οκτωβρίου-2 Νοεμβρίου 2004 : «Υμενική οστεοχονδρομάτωση του γόνατος: Απεικονιστικά ευρήματα και βιβλιογραφική ανασκόπηση». ***A.Μαζιώτη**, Α.Μαρκόνης, Κ.Βάσιου, Ι.Φεζουλίδης*
5. 16<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006 : «Μετατραυματικές οστεοτομίες των γνάθων και υπολογιστική τομογραφία». *Ε.Καραίσκου, Γ.Μ.Ιατρού, **A.Μαζιώτη**, Θ.Νακοπούλου, Θ.Σεμερτζίδης*



6. 16<sup>ο</sup> Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, Αλεξανδρούπολη, 22-24 Σεπτεμβρίου 2006 : «Παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού εργατικού ατυχήματος». *Θ.Νακοπούλου, A.Μαζιώτη, Ε.Μπακόλα, Ι.Πανάρας, Β.Σάνδρης, Ε.Καραίσκου*
  
7. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο νοσημάτων θώρακος, Αλεξανδρούπολη, 20-23 Νοεμβρίου 2008 : «Παρουσία εμφυσήματος, τοπική και συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΑΠ». *Α.Παπαιωάννου, Κ.Κωστίκας, A.Μαζιώτη, Θ.Κυρόπουλος, Δ.Νικούλης, Ε.Τσιλιώνη, Α.Κουτσοχέρα, Σ.Οικονομίδα, Κ.Τανού, Ε.Ζακυνθινός, Μ.Νταλαπέσα, Α.Γερμενής, Κ.Ι.Γουργουλιάνης*
  
8. CIRSE 2009: CT-guided infiltration for the treatment of Alcock's syndrome. *D.K. Filippiadis, A. Kelekis, A. Mazioti, E. Maida, N. Ptohis, E. Brountzos, N.L. Kelekis*
  
9. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας, Λάρισα, 11-13 Ιουνίου 2010: «Η συμβολή του διαδερμικού χημειοεμβολισμού στην αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου: Κλινική εμπειρία και αποτελέσματα». *A. Μαζιώτη, Χ. Ρούντας, Α. Τσικρίκα, Ι. Φεζουλίδης*
  
10. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας, Λάρισα, 11-13 Ιουνίου 2010: Η συμβολή της διαδερμικής οστεοπλαστικής στην θεραπεία λυτικών αλλοιώσεων της κεφαλής του μηριαίου οστού. *Γ. Οικονομούλας, Α. Κελέκης, Δ.Κ. Φιλιππιάδης, A. Μαζιώτη, Ε. Αλεξοπούλου, Η. Μπρούντζος, Ν. Κελέκης*
  
11. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας, Λάρισα, 11-13 Ιουνίου 2010: Ποσοτική δισκομανομετρία – Ελάχιστα επεμβατική μέθοδος για ασθενείς με κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου. *Γ. Βελονάκης, Α. Κελέκης, Δ.Κ. Φιλιππιάδης, A. Μαζιώτη, Α. Μαράτσος, Η. Μπρούντζος, Ν. Κελέκης*

12. CIRSE 2010: Quantitative discomanometry: correlation of intradiscal pressure values to pain reduction in patients with intervertebral disc herniation treated with percutaneous minimally invasive image guided techniques. *D.K. Filippiadis, A.D. Kelekis, **A. Mazioti**, G. Oikonomoulas, E. Brountzos, N.L. Kelekis. (INCLUDED IN THE BEST RATED SCIENTIFIC PAPERS AND WAS PROPOSED FOR ARTICLE IN THE CVIR)*
13. CIRSE 2010: Effect of percutaneous vertebroplasty upon changes in load distribution during standing and walking: clinical experience and preliminary results. *D.K. Filippiadis, A.D. Kelekis, G. Velonakis, **A. Mazioti**, E. Brountzos, N.L. Kelekis.*
14. CIRSE 2010: Percutaneous epidural steroid infiltrations: a pictorial review. *D.K. Filippiadis, **A. Mazioti**, K. Malagari, E. Brountzos, N.L. Kelekis, A.D. Kelekis.*
15. CIRSE 2010: Review of percutaneous intervertebral disc decompression and ablative techniques. *D.K. Filippiadis, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, E. Brountzos, N.L. Kelekis, A.D. Kelekis.*
16. RSNA 2010: Spine infiltrations: a pictorial review. *D. Filippiadis, A. Kelekis, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, E. Brountzos, N. L. Kelekis*
17. RSNA 2010: Quantitative Discomanometry and Percutaneous, Minimally Invasive, Image-guided Techniques: A Prospective Study Correlating Intradiscal Pressure Values to Pain Reduction in Patients with Intervertebral Disc Herniation. *D Filippiadis, A Kelekis, **A Mazioti**, E Alexopoulou; E Brountzos,N L Kelekis*
18. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-19 Δεκεμβρίου 2010. Η συμβολή της δακρυοκυστεογραφίας και δακρυοκυστοπλαστικής στη διάγνωση και θεραπεία της δακρύρροιας: Κλινική εμπειρία και αποτελέσματα.

Φιλιππιάδης Δ., Βελονάκης Γ., **Μαζιώτη Α.**, Μπρούντζος Η., Κελέκης Α., Κελέκης Ν.

19. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 17-19 Δεκεμβρίου 2010.

Προοπτική, συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας διαδερμικής αποσυμπίεσης, συντηρητικής θεραπείας και συνδυασμού ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών για την θεραπεία κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Βελονάκης Γ., Κελέκης Α., **Μαζιώτη Α.**, Φιλιππιάδης Δ., Μπρούντζος Η., Κελέκης Ν.

20. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών. Ελάχιστα επεμβατικές

απεικονιστικά καθοδηγούμενες τεχνικές για τη διάγνωση και τη θεραπεία της δακρύροιας. ΔΚ Φιλιππιάδης, Γ. Βελονάκης, **Α. Μαζιώτη**, Μ. Καμπανάρου, Σ.

Ταντελής, Κ. Μπούχρα, Μ. Πομώνη, Α. Κελέκης, Δ. Κελέκης

21. ECR 2011. A prospective study comparing percutaneous decompression,

combination of minimally invasive techniques and conservative therapy for the treatment of intervertebral disc herniation. D.K. Filippiadis, G. Velonakis, **A.**

**Mazioti**, A. Malagari, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis; (EPOS)

22. ECR 2011. Spine infiltrations: a pictorial review D.K. Filippiadis, A. D. Kelekis, **A.**

**Mazioti**, E. Alexopoulou, E. Brountzos, N. L. Kelekis (EPOS)

23. ECR 2011. Vertebroplasty and baropodometry: a comparison of load distribution

among normal population and patients with vertebral fractures treated with vertebroplasty. D.K. Filippiadis, G. Velonakis, **A. Mazioti**, E. Brountzos, N. Kelekis,

A.D. Kelekis (**BEST ORAL SCIENTIFIC PRESENTATION IN IR**)

24. ECR 2011. A prospective study upon objective response and disease control rate

of patients with hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial

- chemoembolization (TACE). **A. Mazioti**, C. Rountas, D. K. Filippiadis, I. Fezoulidis (EPOS)
25. Vertebroplasty and baropodometry: a comparison of load distribution among normal population and patients with vertebral fractures treated with vertebroplasty. D.K. Filippiadis, G. Velonakis, **A. Mazioti**, E. Brountzos, N. Kelekis, A.D. Kelekis (EPOS)
26. ESSR 2011. A prospective study comparing conservative therapy to various minimally invasive image guided techniques performed solely or in combination for the treatment of intervertebral disc herniation. D. K. Filippiadis, G. Velonakis, **A. Mazioti**, A. Malagari, O. Papakonstantinou, N. Kelekis, A.D. Kelekis.
27. CIRSE 2011. Prospective study upon TACE for unresectable HCC: evaluation of survival rates and statistical analysis of prognostic factors. **A. Mazioti**-Filippiadis, C. Rountas, E. Mouxouri, D.K. Filippiadis, I. Fezoulidis.
28. RSNA 2011. Effect of Percutaneous Vertebroplasty on Equilibrium: Comparative Prospective Study Among Patients with Vertebral Fractures and a Control Group of Healthy Volunteers. D.K. Filippiadis, V Vergadis; **A. Mazioti**, O Papakonstantinou, N Kelekis, A Kelekis.
29. RSNA 2011. Percutaneous Vertebroplasty and Other Minimally Invasive, Image-guided Techniques for the Treatment of Symptomatic Vertebral Hemangiomas: Clinical Experience and Results. D.K. Filippiadis, A Kelekis, **A. Mazioti**, M Tsitskari, E Brountzos, N L Kelekis.
30. **Mazioti A**, Markoni A, Wozniak G, Lavdas E, Vassiou K, Fezoulidis I. Perfusion Sensitive Contrast Enhanced MR Imaging of Dysembryoplastic Neuroepithelial

Tumor (DNT): A New Neuroimaging Finding: Acta Neurobiologiae Experimentalis.

9th International Congress Page 320.

31. ECR 2012. Diagnostic digital-subtraction-dacryocystography: criteria of evaluation, frequency and localization of pathological findings. *D.K. Filippiadis, A. Weissbach, C. Meyer, **A. Mazioti**, H. Schild, K. Wilhelm.*
32. ECR 2012. Nasolacrimal polyurethane stent: improving outcomes with the Wilhelm-type Wilhelm tear leader stent. *D. K. Filippiadis, A. Weissbach, C. Meyer, **A. Mazioti**, H. Schild, K. Wilhelm.*
33. ECR 2012. Percutaneous vertebroplasty for the treatment of painful vertebral lesions in patients with multiple myeloma: clinical experience and results. *D. K. Filippiadis, M. Tsitskari, N. Oikonomopoulos, **A. Mazioti**, E. Brountzos, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis.*
34. ECR 2012. High resolution MR angiography of the posterior cerebral circulation: variants, incidence and clinical impact. ***A. Mazioti**, N. Oikonomopoulos, O. Papakonstantinou, C. Kontopoulou, D.K. Filippiadis, A. O. Maratsos, N. L. Kelekis, E. Alexopoulou.*
35. ECR 2012. Image guided percutaneous ablation of hepatic lesions: educational review and technical tips for successful outcome. *D.K. Filippiadis, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, S. Argentos, N. Oikonomopoulos, A. D. Kelekis, N. L. Kelekis.*
36. SIR 2012. Clinical outcome and safety of multilevel vertebroplasty: clinical experience and results. *A. Kelekis, L. Mailli, D. Filippiadis, **A. Mazioti**, E. Brountzos, N. L. Kelekis.*

37. ASNR 2012. Percutaneous, Image-Guided Spinal Infiltrations: From Alpha to Omega. *A Kelekis, D Filippiadis, **A. Mazioti**, A Malagari, E Alexopoulou, E Brountzos, N Kelekis.*
38. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας. Διαδερμική βιοψία πνεύμονα υπό καθοδήγηση ΥΤ: επίδραση της τοποθέτησης του ασθενούς στην εμφάνιση πνευμοθώρακα *Βελονάκης Γ, Φιλιππιάδης Δ, **Μαζιώτη Α**, Αργέντος Α, Μαλαγάρη Α, Κελέκης Α, Κελέκης Ν.*
39. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας. MRA υψηλής ευκρίνειας της οπίσθιας εγκεφαλικής κυκλοφορίας – παραλλαγές, συχνότητα και κλινική εφαρμογή *Κρεμμύδας Γ, **Μαζιώτη Α**, Σπύρου Κ, Κοντοπούλου Χ, Φιλιππιάδης Δ, Οικονομόπουλος Ν.*
40. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Επεμβατικής Ακτινολογίας. Διαδερμική βιοψία πνεύμονα υπό καθοδήγηση ΥΤ: επίδραση της τοποθέτησης του ασθενούς στην εμφάνιση πνευμοθώρακα *Βελονάκης Γ, Φιλιππιάδης Δ, **Μαζιώτη Α**, Αργέντος Α, Μαλαγάρη Α, Κελέκης Α, Κελέκης Ν*
41. ESPR 2012. Acquired tracheoesophageal fistula after battery impaction. **Argyro Mazioti**, *Anastasia Polychronakou, Achilles Attilakos, Dimitrios Filippiadis, Konstantinos Priftis, Efthymia Alexopoulou*
42. ESPR 2012. Imaging evaluation of a neonate with ambiguous genitalia. *Georgios Velonakis, **Argyro Mazioti**, Vasiliki Bizimi, Ekaterini Shtukkert, Aristodimos Maratsos, Natali Sideri, George Stathis, Efthymia Alexopoulou*
43. RNSA 2012. Percutaneous Computed Tomography guided lung biopsy with the patient on lateral side and the biopsy-side down: comparative study focusing on

- pneumothorax rate. *G. Velonakis, DK Filippiadis, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, S. Argentos, A. Kelekis, N. Kelekis*
44. RSNA 2012. Fluoroscopy-guided trans-foraminal infiltration of cervical nerve root: an indirect approach through the ipsilateral facet joint *DK Filippiadis, **A. Mazioti**, O. Papakonstantinou, E. Brountzos, N. Kelekis, A. Kelekis*
45. ERS 2012. Computed tomography and flexible bronchoscopy techniques for assessment of tracheomalacia in children. *G. Kremmydas, V. Grammeniatis, K. Douros, M. Anthracopoulos, M. Papadopoulos, **A. Mazioti**, K. Priftis, E. Alexopoulou*
46. ECR 2013. Fluoroscopy guided trans-foraminal infiltration of cervical nerve root: an indirect approach through the ipsilateral facet joint. *D. K. Filippiadis, O. Papakonstantinou, **A. Mazioti**, X. Tsobanlioti, A. Malagari, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis*
47. ECR 2013. Imaging post liver thermal ablation: what you need to know. *D. K. Filippiadis, M. Mademli, **A. Mazioti**, N. Oikonomopoulos, S. Argentos, A. D. Kelekis, N. L. Kelekis*
48. ECR 2013. Percutaneous vertebral augmentation with a medium viscosity cement that allows twenty minutes of injection time: clinical experience and results. *D. K. Filippiadis, O. Papakonstantinou, A. O. Maratsos, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis*
49. ECR 2013. Percutaneous tumor ablation with computed tomography-guided microwave ablation using a high energy delivering system. *V. Papalouka, D. K. Filippiadis, A. O. Maratsos, M. Mademli, **A. Mazioti**, A. D. Kelekis, N. L. Kelekis*

50. ECR 2013. Computed tomography-guided lung biopsy with the patient in lateral position and the biopsy side down: effect on pneumothorax rate and clinical significance. G. Velonakis, DK Filippiadis, **A. Mazioti**, S Argentos, A. Malagari, AD Kelekis, N Kelekis
51. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2013. Απεικονιστικά καθοδηγούμενος διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός όγκων με χρήση συστήματος παροχής μικροκυμάτων υψηλής ενέργειας. Β. Παπαλουκά, Δ.Κ. Φιλιππιάδης, Μ. Μαδεμλή, Α. Μαράτσος, **Α. Μαζιώτη**, Α. Κελέκης, Ν. Κελέκης
52. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2013. Διαδερμική βιοψία πνευμονα υπο καθοδήγηση υπολογιστικής τομογραφίας: επίδραση της τοποθέτησης του ασθενούς στην εμφάνιση επιπλοκών. Τσιτσκάρη Μ., Φιλιππιάδης ΔΚ., Βελονάκης Γ., **Μαζιώτη Α.**, Αργέντος Σ., Κελέκης Α., Κελέκης Ν.
53. Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 2013. Διαδερμική σπονδυλοπλαστική για την αντιμετώπιση καταγμάτων (τύπου υ) του Α2 σπονδυλού – κλινική εμπειρία και αποτελέσματα. Μ. Τσιτσκάρη, Δ.Κ. Φιλιππιάδης, **Α. Μαζιώτη**, Χ. Κωνσταντός, Ε. Αλεξοπούλου, Ν. Κελέκης, Α. Κελέκης
54. ESSR 2013. Medium term safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty using a medium viscosity cement of longer injection time: clinical experience and results. A. D. Kelekis, D. K. Filippiadis, **A. Mazioti**, G. Velonakis, E. Alexopoulou, E. Brountzos, N. L. Kelekis
55. ESSR 2013. Trans-foraminal infiltration in the cervical spine through the ipsilateral facet joint: clinical experience and results. D. K. Filippiadis, **A. Mazioti**, A. O. Maratsos, X. Tsobanlioti, E. Brountzos, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis



56. ESSR 2013. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumors: how to avoid complications. *D. K. Filippiadis, **A. Mazioti**, G. Velonakis, O. Papakonstantinou, A. Malagari, N. L. Kelekis, A. D. Kelekis*
57. ESSR 2013. Percutaneous, minimally invasive, image-guided techniques for the treatment of symptomatic spinal hemangiomas: study of clinical safety and efficacy *A. Kelekis, D. Filippiadis, **A. Mazioti**, M. Tsitskari, O. Papakonstantinou, A. Malagari, N. L. Kelekis*
58. CIRCE 2013. Assessment of tumor response after thermal ablation of hepatic lesions: what you need to know. *D.K.Filippiadis, M. Mademli, **A. Mazioti**, S. Argentos, N. Oikonomopoulos, A.D. Kelekis, N.L. Kelekis*

#### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

1. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ 2002; 33:128-132. Χρόνιο μετεγχειρητικό κοκκίωμα από ξένο σώμα (gauzeoma) στην κοιλιακή χώρα: Μελέτη δυο περιπτώσεων με Υπολογιστική Τομογραφία. *A.Μαρκόνης, Κ.Βάσιου, Π.Κουρκοβέλη, Α.Ψαχούλα, **A.Μαζιώτη**, Α.Χ.Καραντάνας, Ι.Φεζουλίδης*
2. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ 2004; 35:195-198. Απεικονιστικά ευρήματα σε 2 περιπτώσεις εγκεφαλικής ημιατροφίας (σύνδρομο Dyke-Davidoff-Masson). ***A.Μαζιώτη**, Α.Μαρκόνης, Κ.Βάσιου, Ι.Φεζουλίδης*
3. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑ 2005; 36:180-184. Υμενική οστεοχονδρομάτωση του γόνατος: Απεικονιστικά ευρήματα και βιβλιογραφική ανασκόπηση. ***A.Μαζιώτη**, Α.Μαρκόνης, Κ.Βάσιου, Ι.Φεζουλίδης*

4. ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 2009; KB (2):101-103. Διαδερμική διήθηση αιδοϊκού νεύρου υπό καθοδήγηση Υ.Τ. για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Alcock. Δ.Κ. Φιλιππιάδης, Α.Δ. Κελέκης, **A. Μαζιώτη**, Ε. Μαΐντα, Δ. Μαυραγάνης, Η. Μπρουντζος, Ν. Κελέκης
  
5. RESPIR MED 2010; 104: 275-282. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. Papaioannou AI, **Mazioti A**, Kiriopoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, Nikoulis DJ, Georgoulis P, Zakynthinos E, Gourgoulisanis KI, Kostikas K. (3 citations)
  
6. Pain Physician 2011;14(2):211-215. CT-guided percutaneous infiltration for the treatment of Alcock's neuralgia- a case report. D.K. Filippiadis, G. Velonakis, **A. Mazioti**, E. Alexopoulou, A. Malagari, E. Brountzos, N. Kelekis, A. Kelekis
  
7. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 Oct;35(5):1145-53 . Quantitative discomanometry: Correlation of intradiscal pressure values to pain reduction in patients with intervertebral disc herniation treated with percutaneous, minimally invasive, image guided techniques. D.K. Filippiadis, **A. Mazioti**, O. Papakonstantinou, E. Brountzos, A. Gouliamos, N. Kelekis, A. Kelekis
  
8. Schizophr Res. 2011 Jul;129(2-3):201-204. Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naive schizophrenic patients. Rizos EN, Papathanasiou M, Michalopoulou PG, **Mazioti A**, Douzenis A, Kastania A, Nikolaidou P, Laskos E, Vasilopoulou K, Lykouras L.
  
9. Neurol Neurochir Pol 2012 Mar-Apr;46(2):184-8. Perfusion sensitive contrast-enhanced magnetic resonance imaging of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: a new neuroimaging finding. Markonis A, **Mazioti A**, Wozniak G, Lavdas E, Vassiou K, Fezoulidis I.

10. Head Neck Oncol 2013 Feb 6;5(2):18. A radiological and radiotherapeutic approach for paediatric tumours in the head and neck area. *Zygogianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Alexopoulou E, Zefkili S, Theodorou K, Capezzali G, **Mazioti A**, Kirova Y, Antypas C, Armpilia C, Efsthathopoulos E, Kelekis N, Kouloulis V.*
11. Hepat Mon. 2013; 13(4): e7070. ***Mazioti A***, Gatselis NK., Rountas C, Zachou K, Filippiadis DK., Tepetes K, et al. Safety and Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Real-Life Management of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. (υπό δημοσίευση)

#### **ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΗ ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ**

1. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Παιδοπνευμονολογικό Συνέδριο, Προσυνεδριακό σεμινάριο II. « Ακτινοανατομία και ακτινοσημειολογία θώρακα», ΑΤΤΙΚΟΝ, 4 Νοεμβρίου 2011
2. 3<sup>η</sup> Παιδοπνευμονολογική Ημερίδα, Κληρονομούμενες και Συγγενείς πνευμονοπάθειες. «Απεικόνιση στην Κυστική ίνωση». ΑΤΤΙΚΟΝ, 16 Μαρτίου 2012
3. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδοαλλεργιολογίας. « Απεικονιστικός έλεγχος ρινοφάρυγγα και κόλπων προσώπου». Καλαμάτα, 15-16 Σεπτεμβρίου 2012
4. 4<sup>η</sup> Παιδοπνευμονολογική Ημερίδα, Διαγνωστική προσέγγιση νοσημάτων του αναπνευστικού. «Απεικονιστικές επιλογές με γνώμονα την ελαχιστοποίηση της ακτινοβολήσης του παιδιού». ΑΤΤΙΚΟΝ, 16 Μαρτίου 2012

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. **A. Μαζιώτη**, *Ε. Αλεξοπούλου*. Κεφάλαιο με τίτλο: «Η απεικόνιση στην κυστική ίνωση» στα Κεφάλαια Παιδοπνευμονολογία: «Κληρονομούμενες και Συγγενείς Πνευμονοπάθειες». Γ' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, 2012, Επιμ. Εκδοσης Κ.Πρίφτης-Κ. Δούρος
2. *Ε. Αλεξοπούλου*, **A. Μαζιώτη**. Κεφάλαιο με τίτλο: “Ο ρόλος της απεικόνισης στη διάγνωση των παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος” στα Πρακτικά Θέματα Παιδιατρικής Πνευμονολογίας, Μετεκπαιδευτικό Φροντιστήριο, Β' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Φεβρουάριος 2011, Επιμ. Εκδοσης Π. Ταπραντζή-Ποταμιάνου
3. *Γ. Στάθης*, **A. Μαζιώτη**, *Ν. Οικονομόπουλος*, *Δ. Φιλιππιάδης*, *Ε. Αλεξοπούλου*. Κεφάλαιο με τίτλο: “Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του λεπτού εντέρου:πρόοδοι στην απεικόνιση” στον Τιμητικό Τόμο του Ομότιμου Καθηγητή Θ.Ε.Καρπάθιου, Αθήνα 2013, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
4. *Π. Ξενοφώντος*, *Θ.Ν. Σπυριδόπουλος*, **A. Μαζιώτη**, *Ε. Αλεξοπούλου*. Κεφάλαιο με τίτλο: “ Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και συναφή σύνδρομα:διαγνωστική προσέγγιση και ακτινολογικά συστήματα ταξινόμησης” στον Τιμητικό Τόμο του Ομότιμου Καθηγητή Θ.Ε.Καρπάθιου, Αθήνα 2013, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**" ΕΝΔΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΩΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΗΠΑΤΙΚΩΝ  
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ "**

**ΑΡΓΥΡΩ ΜΑΖΙΩΤΗ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2013

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Δρ. Ιωάννης Β. Φεζουλίδης**, Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. **Δρ. Γεώργιος Ν. Νταλέκος**, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Δρ. Κωνσταντίνος Τεπετές**, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με νεοεξεργασίες στους άντρες και την έκτη συχνότερη στις γυναίκες. Σε ασθενείς με πολύ πρώιμο ή πρώιμο ΗΚΚ σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης BCLC, η χειρουργική εκτομή και η μεταμόσχευση αποτελούν τις πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς παρουσιάζονται με ανεγχείρητο όγκο, στο λεγόμενο ενδιάμεσο στάδιο κατά BCLC (στάδιο BCLC B), όπου ο διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός προτείνεται ως θεραπεία εκλογής. Η μέθοδος σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου BCLC B με κίρρωση σταδίου A κατά Child-Pugh, ενώ δεν υπάρχει σαφής απόδειξη του οφέλους σε

ασθενείς σταδίου Β κατά Child-Pugh. Επιπρόσθετα, έχουν ανακύψει πολλές αβεβαιότητες στην καθημερινή κλινική πράξη όσον αφορά στους παράγοντες που επηρεάζουν τη μέθοδο του χημειοεμβολισμού όπως το φορτίο του όγκου, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, τη χρήση ή όχι της λιπιδοδόλης, τη χρήση και το είδος των εμβολικών παραγόντων και τη συχνότητα των συνεδριών.

**Σκοπός:** Η εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού στην κλινική πράξη σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ και η ανάλυση της επιβίωσης και των δυνητικών παραγόντων που την επηρεάζουν.

**Υλικό και μέθοδος:** Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 71 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 24.6 μήνες. Ο διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση 100 mg σισπλατίνης, 50 mg δοξορουβικίνης και 10 ml λιπιδοδόλης καθώς και εμβολικών παραγόντων. Προ και μετά τη συνεδρία πραγματοποιήθηκαν Υπολογιστική Τομογραφία ήπατος και αιματολογικός-βιοχημικός έλεγχος. Η μέθοδος Kaplan-Meier και τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης και την εύρεση των παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση.

**Αποτελέσματα:** Η πιθανότητα επιβίωσης στο 1, 2, 3 και 5 έτη υπολογίστηκε στο 73.2%, 45.4%, 33.2% και 14.9% αντίστοιχα. Η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη διαδικασία βρέθηκε 1.4%. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η διάμετρος του όγκου, το στάδιο της κίρρωσης κατά Child-Pugh, η κατάχρηση αλκοόλ ως αίτιο της κίρρωσης, η ανταπόκριση στη θεραπεία και τα προ-επεμβατικά επίπεδα της α-

φετοπρωτεΐνης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες επιβίωσης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΚΚ στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με αυτούς που διαγνώστηκαν στα πλαίσια διερεύνησης λόγω παρουσίας συμπτωμάτων.

**Συμπεράσματα:** Ο διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο για τη θεραπεία του ανεγχείρητου ΗΚΚ. Η διάμετρος του όγκου, το στάδιο της κίρρωσης κατά Child-Pugh, η κατάχρηση αλκοόλ ως αίτιο της κίρρωσης, η ανταπόκριση στη θεραπεία και τα προ-επεμβατικά επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες επιβίωσης, ενώ η συμμόρφωση στα προγράμματα στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου σχετίζεται με σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών.

## Πίνακας Περιεχομένων

### Κεφάλαιο 1 Στοιχεία εμβρυολογίας, ανατομίας και φυσιολογίας ήπατος.....Σελ.27

1.1 Εμβρυολογία.....Σελ.27

1.2 Φυσιολογία .....Σελ.27

1.3 Ανατομία .....Σελ.28

### Κεφάλαιο 2 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ).....Σελ.38

2.1 Προδιαθεσικοί παράγοντες.....Σελ.38

2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....Σελ.40

2.3 Φυσική εξέλιξη- Παθολογική Φυσιολογία.....Σελ.42

2.4 Πρόληψη-Προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου.....Σελ.43

2.5 Διαγνωστικός αλγόριθμος σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου.....Σελ.46

2.6 Απεικονιστικά ευρήματα ΗΚΚ.....Σελ.50

2.7 Ορολογικοί δείκτες.....Σελ.60

2.8 Βιοψία.....Σελ.61

2.9 Κλινική εικόνα.....Σελ.63

2.10 Συστήματα σταδιοποίησης.....Σελ.65

### Κεφάλαιο 3 Θεραπεία ΗΚΚ (εκτός του χημειοεμβολισμού).....Σελ.73

3.1 Εισαγωγή.....Σελ.73

3.2 Χειρουργική εκτομή.....Σελ.74

3.3 Μεταμόσχευση.....Σελ.78

3.4 Συστηματική χημειοθεραπεία.....Σελ.80

3.5 Διαδερμικές θεραπείες.....Σελ.82



## Κεφάλαιο 4

<b>Χημειοεμβολισμός.....</b>	<b>Σελ.87</b>
4.1 Εισαγωγή.....	Σελ.87
4.2 Μέθοδοι.....	Σελ.88
4.3 Κριτήρια επιλογής ασθενών.....	Σελ.89
4.4 Χημειοθεραπευτικά φάρμακα.....	Σελ.90
4.5 Λιτιοδόλη.....	Σελ.91
4.6 Εμβολικοί παράγοντες.....	Σελ.93
4.7 Έγχυση-χρονικά δεδομένα.....	Σελ.96
4.8 Όγκος του εμβολισθέντος παρεγχύματος.....	Σελ.97
4.9 Συχνότητα συνεδριών.....	Σελ.97
4.10 Αντιβιοτικά.....	Σελ.99
4.11 Ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός έναντι ενδαρτηριακού εμβολισμού.....	Σελ.99
4.12 Συμπληρωματική θεραπεία μετά το χημειοεμβολισμό.....	Σελ.100
4.13 Αποτελεσματικότητα.....	Σελ.101
4. 14 Επιπλοκές.....	Σελ.111
4.15 Διακαθετηριακός ραδιοεμβολισμός (transarterial radioembolization TARE).....	Σελ.115
4.16 Συνδυασμένη θεραπεία.....	Σελ.115

## Κεφάλαιο 5 Ειδικό μέρος.....Σελ.118

5.1 Εισαγωγή.....	Σελ.118
5.2 Υλικό- μέθοδος.....	Σελ.121
5.3 Αποτελέσματα.....	Σελ.129
5.4 Συζήτηση.....	Σελ.164
5.5 Συμπεράσματα.....	Σελ.170

## Κεφάλαιο 6 Σύνοψη διατριβής..... Σελ.171

**Συντομογραφίες.....Σελ.177**

**Βιβλιογραφία..... Σελ.179**

## **Κεφάλαιο 1. Στοιχεία εμβρυολογίας, ανατομίας και φυσιολογίας**

### **ήπατος**

#### **1.1 Εμβρυολογία**

Η καταβολή του ήπατος (ηπατικό εκκόλπωμα) εμφανίζεται στα μέσα της τρίτης εμβρυικής εβδομάδας ως συμπαγές βλάστημα από ενδοδερματικά κύτταρα του τελικού τμήματος του προσθίου εντέρου. Η θέση προέλευσής του εντοπίζεται στην κορυφή της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου. Από τη θέση αυτή, το ηπατικό βλάστημα αυξάνει προς τα εμπρός μέσα στο σπλαχνικό μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος και την πέμπτη εβδομάδα διακλαδίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο (1). Οι επιθηλιακές ηπατικές δοκίδες και οι καταβολές του συστήματος των χοληφόρων πόρων αναπτύσσονται από το ηπατικό εκκόλπωμα μεταξύ των πετάλων του κοιλιακού μεσεντερίου, που προέρχεται από το εγκάρσιο διάφραγμα. Τα εν λόγω αρχέγονα κύτταρα διαφοροποιούνται σε ηπατικό παρέγχυμα και σε επιθηλιακή επένδυση του συστήματος των χοληφόρων πόρων. Τα κολποειδή σχηματίζονται από τμήματα των λεκιθικών και ομφαλικών φλεβών, ενώ η ινώδης κάψα και ο συνδετικός ιστός αναπτύσσονται από το μεσόδερμα του εγκαρσίου διαφράγματος (2).

#### **1.2. Φυσιολογία**

Το ήπαρ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως το πολυχημικό εργαστήριο του ανθρώπινου οργανισμού. Οι κυριότερες λειτουργίες του είναι ο μεταβολισμός των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών, των λιπών και των ορμονών, η σύνθεση των

πρωτεϊνών του πλάσματος, ο σχηματισμός της χολής και η αποθήκευση σιδήρου, βιταμινών και γλυκογόνου.

### **1.3. Ανατομία**

#### **1.3.Α.Γενική Ανατομία**

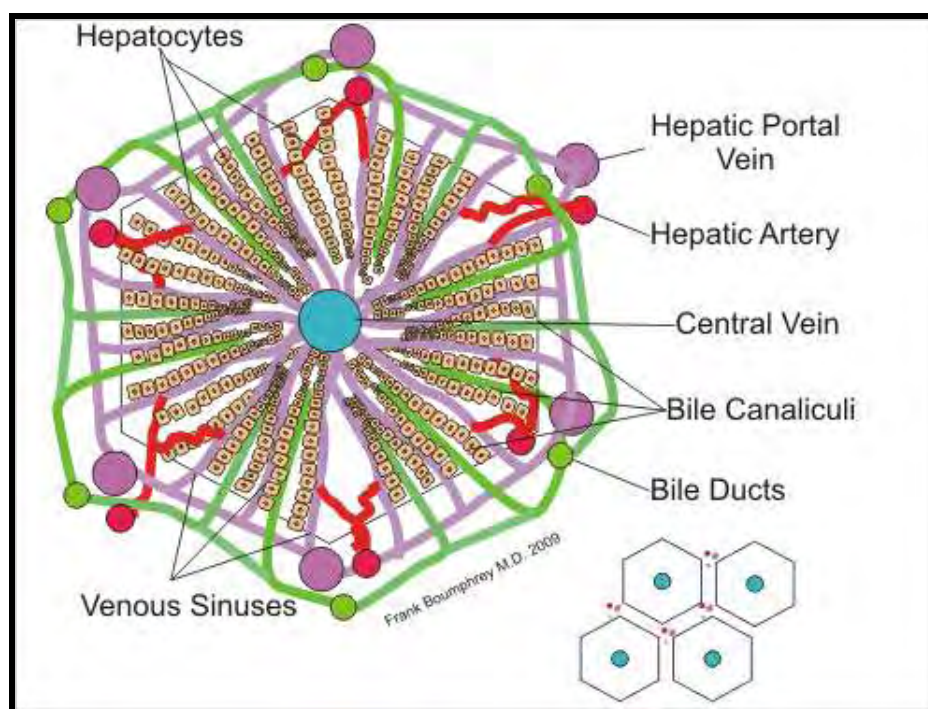
Το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος εντοπίζεται στο δεξιό υποχόνδριο, κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος. Διακρίνονται δύο επιφάνειες, η άνω ή διαφραγματική και η κάτω ή σπλαχνική. Περιβάλλεται εξωτερικά από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου, εκτός από τμήμα του οπίσθιου μέρους της κάτω επιφάνειας που έρχεται σε άμεση επαφή με το τενόντιο κέντρο του διαφράγματος. Το τμήμα αυτό καλείται γυμνή (από περιτόναιο) επιφάνεια του ήπατος. Η επιφάνεια αυτή αφορίζεται από τις ανακάμψεις του τοιχωματικού πετάλου του περιτοναίου στο περισπλάχνιο πέταλο, δημιουργώντας το πρόσθιο και το οπίσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου. Η συνένωση των δύο πετάλων στα δύο άκρα τους σχηματίζει το δεξιό και αριστερό τρίγωνο σύνδεσμο του ήπατος. Το πρόσθιο πέταλο του στεφανιαίου συνδέσμου κατά τη μεσότητά του περίπου ανακάμπτει προς τα εμπρός επί της άνω επιφάνειας του ήπατος και σχηματίζει το δρεπανοειδή σύνδεσμο. Αυτός υποδιαιρεί τη διαφραγματική επιφάνεια του οργάνου σε δεξιό και αριστερό λοβό. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος παρουσιάζει ένα χείλος που προσφύεται στην οπίσθια επιφάνεια του πρόσθιου κοιλιακού τοιχωματος μέχρι τον ομφαλό και ένα ελεύθερο χείλος που περιέχει το στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος. Αυτός εκτείνεται από το ήπαρ έως τον ομφαλό και αποτελεί ουσιαστικά την αποφραχθείσα αριστερή ομφαλική φλέβα του εμβρύου. Η κάτω

κοίλη φλέβα διέρχεται πίσω από τη γυμνή επιφάνεια του ήπατος, για να περάσει στη συνέχεια από το τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας του διαφράγματος (3).

Στην κάτω επιφάνεια του ήπατος εντοπίζονται δύο οβελιαίες αύλακες, οι οποίες συνδέονται στην πύλη του οργάνου. Η αριστερή οβελιαία αύλακα περιέχει υπολείμματα εμβρυικών αγγείων, δηλαδή το στρογγύλο σύνδεσμο και το φλεβώδη σύνδεσμο (αποφραχθείς φλεβώδης πόρος). Η δεξιά οβελιαία αύλακα μπροστά διευρύνεται και σχηματίζει τον κυστικό βόθρο, ο οποίος περιέχει τη χοληδόχο κύστη, ενώ το οπίσθιο τμήμα της υποδέχεται τη διερχόμενη κάτω κοίλη φλέβα. Έμπροσθεν της πύλης, μεταξύ των δύο αυλάκων, σχηματίζεται ο τετράπλευρος λοβός του ήπατος, ενώ οπισθίως αυτής βρίσκεται ο κερκοφόρος λοβός. Τα αγγεία του ήπατος (ηπατική αρτηρία και πυλαία φλέβα) και ο κοινός ηπατικός πόρος εισέρχονται στην ηπατική πύλη μέσω του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου (3).

Υποκείμενα του περισπλάχνιου πετάλου του περιτοναίου, το ήπαρ περιβάλλεται από την κάψα του Glisson η οποία χορηγεί προσεκβολές εντός του παρεγχύματος, δημιουργώντας έτσι ένα σπογγιώδες δίκτυο χαλαρού συνδετικού ιστού (έλυτρα του Glisson). Κάθε έλυτρο Glisson περιβάλλει ένα κλάδο της ηπατικής αρτηρίας, ένα κλάδο της πυλαίας φλέβας, ένα χοληφόρο και λεμφαγγεία. Τα επιθηλιακά κύτταρα του ήπατος εντοπίζονται στα μεσοδιαστήματα αυτού του δικτύου και σχηματίζουν τα ηπατικά λόβια (Εικόνα 1).

### Εικόνα 1. Ηπατικό λοβίο



Πηγή: Διαδικτυακός τόπος Wikipedia,

[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hepatic\\_structure.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hepatic_structure.png)

Κάθε λόβιο έχει πολυγωνικό σχήμα με διάμετρο 1-1.5χιλ. Εντός του λοβίου τα ηπατοκύτταρα σχηματίζουν αναστομούμενες δοκίδες (πάχους 1-2 κυττάρων) που φέρονται ακτινωτά από το κέντρο του προς την περιφέρεια. Μεταξύ των δοκίδων βρίσκονται τα κολποειδή τριχοειδή αγγεία του ήπατος. Τα ηπατικά κολποειδή επενδύονται εν μέρει από διάσπαρτα κύτταρα του φαγοκυτταρικού συστήματος (κύτταρα του Kupfer) και από ένα λεπτό ασυνεχές ενδοθήλιο χωρίς βασική μεμβράνη. Έτσι βρίσκονται σε στενή επαφή με τις δοκίδες των ηπατοκυττάρων, διαχωριζόμενα από αυτές μόνο από τον περικολποειδικό χώρο του Disse. Αυτός είναι ο κύριος χώρος στον οποίο επιτελείται μεταφορά των ουσιών και προς τις δύο κατευθύνσεις, δηλαδή από τη μία προς τα γεμάτα με αίμα κολποειδή και από την

άλλη προς τα ηπατοκύτταρα. Το κέντρο του λοβίου διελαύνεται από την κεντρική φλέβα του λοβίου. Οι κεντρικές φλέβες γειτονικών λοβίων αφού δεχτούν το αίμα της πυλαίας φλέβας σχηματίζουν στη συνέχεια τις εμβόλιμες, τις υπολόβιες και τις αθροιστικές φλέβες, που συνενούμενες δημιουργούν τελικά τις ηπατικές φλέβες. Μεταξύ των λοβίων υπάρχουν τα μεσολόβια διαστήματα. Αυτά συνίστανται από μικρής έκτασης συνδετικό ιστό και αιμοφόρα τριχοειδή, κλάδοι των οποίων εισέρχονται μέσα στο λόβιο μεταφέροντας αίμα από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία στα κολποειδή τριχοειδή του. Αντίστοιχα προς τις γωνίες των λοβίων τα μεσολόβια διαστήματα διευρύνονται και ο συνδετικός ιστός τους διελαύνεται από την πυλαία τριάδα (κλάδος της ηπατικής αρτηρίας, κλάδος της πυλαίας φλέβας και χοληφόρος πόρος). Επίσης μεταξύ δύο συνεχόμενων ηπατικών κυττάρων σχηματίζονται τα χοληφόρα τριχοειδή. Η χολή φέρεται από το κέντρο στην περιφέρεια του λοβίου στους μεσολόβιους χοληφόρους πόρους, οι οποίοι συνενώνονται συνεχώς με τους παρακείμενους και φερόμενοι στην πύλη του ήπατος σχηματίζουν το δεξιό και αριστερό ηπατικό πόρο. Αυτοί συνενούμενοι με τη σειρά τους σχηματίζουν τον κοινό ηπατικό πόρο, ο οποίος τελικά συνενώνεται με τον κυστικό πόρο σχηματίζοντας το χοληδόχο πόρο που πορεύεται μέσα στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο για να καταλήξει στο φύμα του Vater (3).

### **1.3.B. Αγγειακή ανατομία και παραλλαγές**

Το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση, μέσω της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας. Η πυλαία φλέβα παρέχει το 75-80% της αιματικής παροχής, ενώ η ηπατική αρτηρία το 20-25%.

Η κοινή ηπατική αρτηρία φυσιολογικά εκφύεται απο την κοιλιακή αρτηρία. Αφού χορηγήσει τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία πίσω από τον πυλωρό, μεταπίπτει στην ιδίως ηπατική αρτηρία, η οποία διέρχεται μέσω του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου προσθίως και προς τα έσω της πυλαίας φλέβας και προσθίως του κοινού χοληδόχου πόρου. Στην πύλη του ήπατος διχάζεται στη δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία. Η μέση ηπατική αρτηρία εκφύεται με την ίδια συχνότητα απο τη δεξιά και την αριστερή ηπατική αρτηρία. Η δεξιά ηπατική αρτηρία, αφού χορηγήσει την κυστική αρτηρία, διαιρείται σε δύο ή τρεις κλάδους για το δεξιό λοβό. Η αριστερή ηπατική αρτηρία διαιρείται συνήθως σε τρεις κλάδους για τον τετράπλευρο, τον κερκοφόρο και τον αριστερό λοβό του ήπατος.

Παραλλαγές στην αρτηριακή αιμάτωση απαντώνται σε ποσοστό περίπου 45% των ανθρώπων και είναι σημαντικές για τον καθορισμό χειρουργικών ή ακτινολογικών επεμβάσεων. Υπάρχουν διάφορες ταξινομήσεις, μεταξύ των οποίων η πιο δημοφιλής είναι αυτή του Michels, ο οποίος, μετά τη διενέργεια 200 νεκροτομών, διαχώρησε 10 ανατομικές παραλλαγές (4). Η ταξινόμηση του Michels αναλύεται παρακάτω:

**Τύπος Ι:** Φυσιολογική ανατομία (στο 55% των περιπτώσεων). Σε αυτόν τον τύπο η αριστερή και δεξιά ηπατική αρτηρία εκφύονται από την κοινή ηπατική αρτηρία. Η μέση ηπατική αρτηρία, η οποία αρδεύει τον τετράπλευρο λοβό, συνήθως εκφύεται από τη δεξιά ή την αριστερή ηπατική αρτηρία, αλλά στο 10% των περιπτώσεων εκφύεται ως ξεχωριστός κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας.



**Τύπος II:** Έκτοπη έκφυση της αριστερής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική (στο 10% των περιπτώσεων). Η μέση ηπατική αρτηρία εκφύεται συνήθως από τον κλάδο που εκφύεται φυσιολογικά.

**Τύπος III:** Έκτοπη έκφυση της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέρια αρτηρία (στο 11% των περιπτώσεων). Η μέση ηπατική αρτηρία εκφύεται συνήθως από τον κλάδο που εκφύεται φυσιολογικά.

**Τύπος IV:** Έκτοπη έκφυση της δεξιάς και αριστερής ηπατικής αρτηρίας (στο 1% των περιπτώσεων). Η κοινή ηπατική αρτηρία δίνει μόνο τη γαστροδωδεκαδακτυλική και τη μέση ηπατική αρτηρία.

**Τύπος V:** Παρουσία επικουρικής αριστερής ηπατικής αρτηρίας, η οποία εκφύεται από την αριστερή γαστρική αρτηρία (στο 8% των περιπτώσεων).

**Τύπος VI:** Παρουσία επικουρικής δεξιάς ηπατικής αρτηρίας, η οποία εκφύεται από την άνω μεσεντέρια αρτηρία (στο 7% των περιπτώσεων).

**Τύπος VII:** Παρουσία επικουρικής αριστερής και δεξιάς ηπατικής αρτηρίας (στο 1% των περιπτώσεων).

**Τύπος VIII:** Παρουσία επικουρικής αριστερής και δεξιάς ηπατικής αρτηρίας σε συνδυασμό με έκτοπη της αριστερής ή της δεξιάς (στο 2% των περιπτώσεων).

**Τύπος IX:** Έκφυση της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την άνω μεσεντέρια (στο 4.5% των περιπτώσεων).

**Τύπος Χ:** Έκφυση της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την αριστερή γαστρική (στο 0.5% των περιπτώσεων).

Η κύρια πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω μεσεντερίου φλέβας και της σπληνικής φλέβας όπισθεν του παγκρέατος και πορεύεται εντός του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου. Επιπρόσθετοι αγγειακοί κλάδοι που εκβάλλουν στην πυλαία φλέβα είναι η δεξιά και αριστερή γαστρική, η κυστική και οι παρομφαλικές φλέβες (3, 5). Στην πύλη του ήπατος διακλαδίζεται στη δεξιά και αριστερή πυλαία φλέβα. Συνήθως η δεξιά χωρίζεται περαιτέρω σε πρόσθιους και οπίσθιους τμηματικούς κλάδους, ενώ η αριστερή σε ανώτερους και κατώτερους κλάδους.

Μείζονες ανατομικές παραλλαγές, όπως ο διπλασιασμός της πυλαίας φλέβας, η συγγενής απλασία και η προ-δωδεκαδακτυλική πυλαία φλέβα, είναι σπάνιες (6). Οι συχνότερες ανατομικές παραλλαγές αφορούν τους κλάδους του αγγείου. Μια από τις συχνότερες είναι η έκφυση του οπίσθιου δεξιού κλάδου της πυλαίας φλέβας από την κύρια πυλαία φλέβα (συχνότητα 13%) (7). Αποτυχία αναγνώρισης αυτής της παραλλαγής μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια ισχαιμία των τμημάτων V και VIII του ήπατος μετά τριπλή τμηματεκτομή (εκτομή των τμημάτων II, III και IV) (5). Άλλες παραλλαγές είναι ο τριχασμός της πυλαίας (συχνότητα 9%), επικουρικός κλάδος της δεξιάς πυλαίας φλέβας για το τμήμα VI (συχνότητα 6%) καθώς και επικουρικός κλάδος της δεξιάς πυλαίας για το τμήμα VII (συχνότητα 1%) (7).

Οι ηπατικές φλέβες συνήθως είναι τρεις. Η δεξιά ηπατική φλέβα παροχετεύει τα τμήματα VI, VII και VIII στην κάτω κοίλη φλέβα. Η μέση ηπατική φλέβα παροχετεύει τα τμήματα V, IVB και η αριστερή τα τμήματα II, III και IVA. Η μέση και η αριστερή

ηπατική φλέβα συχνά σχηματίζουν έναν κοινό κορμό προτού εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Ο κερκοφόρος λοβός παροχετεύεται ξεχωριστά στην κάτω κοίλη φλέβα μέσω μικρών φλεβών. Συχνές παραλλαγές είναι η επικουρική δεξιά, μέση ή αριστερή ηπατική φλέβα και η επικουρική κατώτερη δεξιά ηπατική φλέβα (8).

### **1.3.Γ.Τμηματική διαίρεση του ήπατος**

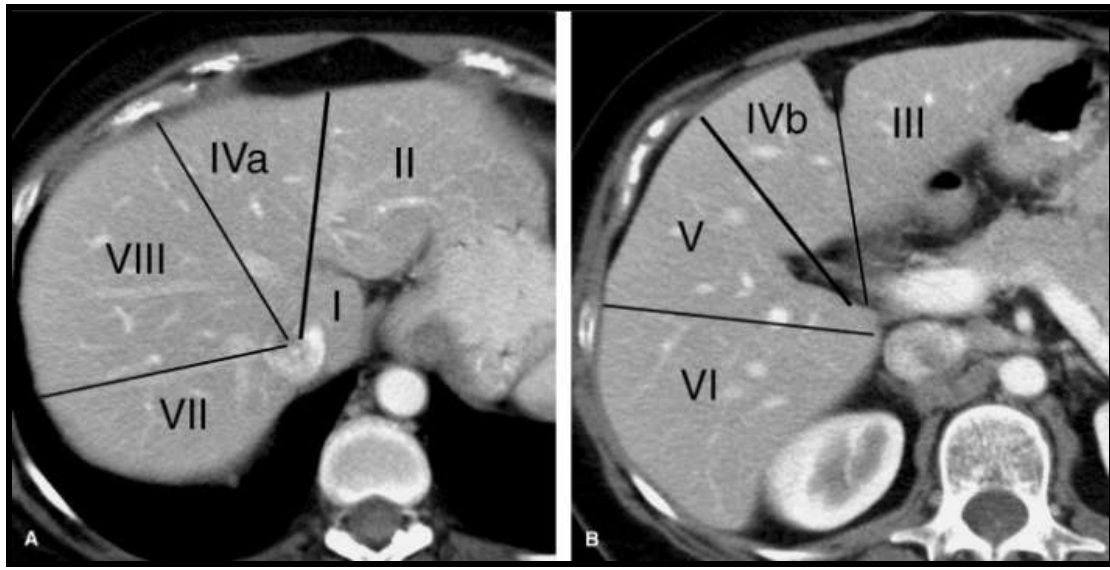
Το ήπαρ διαιρείται σε τέσσερα τμήματα, από τα επίπεδα που καθορίζονται από την κάτω κοίλη φλέβα και τη δεξιά, μέση και αριστερή ηπατική φλέβα. Αυτά καθορίζουν το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του δεξιού ηπατικού λοβού και το μέσο και πλάγιο τμήμα του αριστερού ηπατικού λοβού. Ο δεξιός και αριστερός λοβός ξεχωρίζουν από το επίπεδο που καθορίζεται από την κάτω κοίλη φλέβα, τη μέση ηπατική φλέβα και τη χοληδόχο κύστη. Αυτά τα καθέτως προσανατολιζόμενα τμήματα διαιρούνται σε υποτμήματα από την οριζοντίως προσανατολιζόμενη πυλαία φλέβα.

Η πιο συχνή κατάταξη που χρησιμοποιείται για την τμηματική διαίρεση του ήπατος είναι η χειρουργική κατάταξη κατά Bismuth, σύμφωνα με την οποία διαχωρίζονται οκτώ υποτμήματα. Τα όρια αυτών των τμημάτων καθορίζονται από τις ηπατικές φλέβες (κατά την κεφαλουραία κατεύθυνση) και από το επίπεδο της πυλαίας φλέβας. Άλλα συστήματα αρίθμησης όπως του Couinaud, είναι πιο κοινά στη Ευρώπη. Ο πίνακας 1 δίνει μια επισκόπηση των σημαντικότερων ορολογιών, ενώ η εικόνα 1 παραθέτει δύο ενδεικτικές τομές Υπολογιστικής Τομογραφίας, με σημείωση των ανατομικών υποτημάτων κατά Couinaud (8) :

**Πίνακας 1. Ανατομικά τμήματα του ήπατος**

Ανατομικά υποτμήματα	Ονοματολογία		
	Couinaud, 1957	Bismuth, 1982	Goldsmith και Woodburne, 1957
Κερκοφόρος λοβός	I	I	Κερκοφόρος λοβός
Αριστερό άνω πλάγιο υποτμήμα	II	II	Αριστερό πλάγιο τμήμα
Αριστερό κάτω πλάγιο υποτμήμα	III	III	Αριστερό πλάγιο τμήμα
Αριστερό μέσο υποτμήμα	IV	IV a/b	Αριστερό μέσο τμήμα
Δεξιό πρόσθιο κάτω υποτμήμα	V	V	Δεξιό πρόσθιο τμήμα
Δεξιό πρόσθιο άνω υποτμήμα	VIII	VIII	Δεξιό πρόσθιο τμήμα
Δεξιό οπίσθιο κάτω υποτμήμα	VI	VI	Δεξιό οπίσθιο τμήμα
Δεξιό οπίσθιο άνω υποτμήμα	VII	VII	Δεξιό οπίσθιο τμήμα

**Εικόνα 2. Τμήματα ήπατος κατά Couinaud, Υπολογιστική Τομογραφία**



Πηγή: Διαδικτυακός τόπος *Vietnamise Radiology Network*,

<http://vietnamradiologynetwork.wordpress.com/2011/02/06/couinaud-liver-segments-in-ct-scanner/>

## Κεφάλαιο 2. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί την έκτη πιο συχνή νεοεξεργασία και την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (9).

### 2.1. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, το ΗΚΚ αναπτύσσεται επί εδάφους χρόνιας ηπατικής νόσου (70-90% των ασθενών) (10). Η κίρρωση του ήπατος, οποιασδήποτε αιτιολογίας, είναι ο μείζων προδιαθεσικός παράγοντας, δεδομένου ότι το 60-80% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε έδαφος κίρρωσης. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 1-8% των ασθενών με κίρρωση αναπτύσσουν ΗΚΚ ετησίως (11). Το μεγαλύτερο κίνδυνο ενέχει η κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας, ωστόσο κάθε αιτιολογίας κίρρωση μπορεί να επιπλακεί από ΗΚΚ (αλκοολική, χολική, λόγω αιμοχρωμάτωσης, ανεπάρκειας α1-αντιθρυψίνης ή νόσου Wilson).

Η χρόνια λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας Β (HBV) και C (HCV) αποτελεί επίσης προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη ΗΚΚ. Ειδικότερα, το 50% των περιπτώσεων ΗΚΚ σχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα Β (10). Έχει αποδειχθεί ότι άτομα με ασυμπτωματική χρόνια λοίμωξη από τον HBV έχουν 100 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν ΗΚΚ συγκριτικά με άτομα χωρίς ενδείξεις λοίμωξης, ενώ οι πιθανότητες αυξάνουν όταν αναπτύσσεται κίρρωση (10,12). Επιπλέον, η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου σχετίζεται με το ιικό φορτίο, τη διάρκεια της λοίμωξης και την παρουσία γονότυπου C (13,14). Η συχνότητα ΗΚΚ σχετιζόμενου με χρόνια ηπατίτιδα C υπολογίζεται στο 3-8% ετησίως (13). Επιπρόσθετα, το αλκοόλ

αποτελεί ένα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα, που ασκεί μάλιστα συνεργική δράση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C (15). Η επιλοίμωξη με τον ιό HIV ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C οδηγεί επίσης σε ταχύτερη πρόοδο σε κίρρωση και κατά συνέπεια κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ (16).

Άλλο προδιαθεσικό παράγοντα αποτελούν οι αφλατοξίνες και ιδιαίτερα η αφλατοξίνη β1, που είναι προϊόντα μυκήτων (*aspergillus flavus*, *aspergillus parasiticus*) και αναπτύσσονται σε τρόφιμα όπως ξηροί καρποί, όσπρια και δημητριακά. Η αφλατοξίνη β1 προκαλεί ειδικές μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 (κυρίως αντικατάσταση της γουανίνης σε θυμίνη στο κωδικόνιο 249 (17).

Οι άντρες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο από τις γυναίκες, με αναλογία που ποικίλλει στις διάφορες περιοχές αλλά κυμαίνεται μεταξύ 2 προς 1 έως 4 προς 1 (18). Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα, η ακτινοβολία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, το αρσενικό και η μεμβρανώδης απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες ΗΚΚ (10-19):

## **Πίνακας 2. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες ΗΚΚ**

<b>Προδιαθεσικοί παράγοντες ΗΚΚ</b>
1. Κίρρωση
2. Χρόνια ηπατίτιδα Β
3. Χρόνια ηπατίτιδα C
4. Αφλατοξίνη β1
5. Κατάχρηση αλκοόλ
6. Κληρονομική αιμοχρωμάτωση
7. Άρρεν φύλο
8. Μεγάλη ηλικία
9. Κάπνισμα
10. Σακχαρώδης διαβήτης
11. Παχυσαρκία
10. Ακτινοβολία
11. Ανόργανο αρσενικό
12. Ραδιενεργό διοξείδιο του θορίου
13. Αντισυλληπτικά
14. Νόσος εναπόθεσης γλυκογόνου
15. Μεμβρανώδης απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας
16. Έλαιο σασσάφρου
17. Μεταβολικό σύνδρομο

### **2.2. Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η επίπτωση δεν είναι παντού ίδια αλλά ποικίλλει ανάλογα με την συχνότητα των υποκειμένων νοσημάτων του ήπατος. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΗΚΚ (80%) εντοπίζονται στην Ανατολική Ασία και το τμήμα της Αφρικής υπό την έρημο Σαχάρα, όπου ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας είναι η χρόνια ηπατίτιδα Β, καθώς και η έκθεση στην αφλατοξίνη β1. Αντιθέτως, στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Ιαπωνία οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η χρόνια ηπατίτιδα C και η κατάχρηση αλκοόλ (20). Δεδομένου ότι η μετάδοση του ιού της χρόνιας ηπατίτιδας C προηγήθηκε στην Ευρώπη και την Ιαπωνία, η συχνότητα του ΗΚΚ έχει φτάσει σε πλατώ σε αυτές τις περιοχές, σημειώνοντας ακόμα και μείωση σε ορισμένες χώρες



(21,22). Αντίθετα, στην Αμερική όπου η μόλυνση πραγματοποιήθηκε αργότερα, η συχνότητα βαίνει αυξανόμενη (23,24).

Η επίπτωση σχετίζεται επίσης με την ηλικία, αλλά η ηλικιακή διακύμανση διαφέρει στα διάφορα μέρη του κόσμου. Στο Δυτικό κόσμο και σε πολλές περιοχές της Ανατολικής Ασίας η υψηλότερη συχνότητα ΗΚΚ παρατηρείται σε άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών. Αντίθετα, σε χώρες της Αφρικής με υψηλούς δείκτες ΗΚΚ (πχ Γκάμπια, Μάλι), η μέγιστη συχνότητα παρατηρείται μεταξύ των 60-65 ετών, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες η συχνότητα μειώνεται (18). Επίσης η συχνότητα του ΗΚΚ δε διαφέρει μόνο γεωγραφικά, αλλά και μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών που κατοικούν στην ίδια περιοχή. Σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ, 6% των ασθενών της Καυκάσιας φυλής με ΗΚΚ ήταν θετικοί για το αντιγόνο HBsAg, έναντι 16% των ασθενών της Μαύρης φυλής και 50% των Ασιατών. Από την άλλη, το 30% των Ασιατών ήταν θετικοί για τον ιό της ηπατίτιδας C, έναντι 50% των Μαύρων και των Καυκάσιων (24).

Στην Ελλάδα, όπου η επίπτωση του ΗΚΚ είναι ενδιαμέση, τα στοιχεία έως το 1995 έδειχναν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ήταν θετικοί για τους δείκτες της χρόνιας ηπατίτιδας Β (25-27). Αντίθετα, η χρόνια λοίμωξη από HCV είχε ανιχνευθεί μόνο σε 4-14% των ασθενών (26,27). Σε μια άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν οι σχετικοί ρόλοι της χρόνιας λοίμωξης από HBV και HCV στην αιτιολογία ΗΚΚ στην Ελλάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου 1996-2000 (28). Βρέθηκε ότι η χρόνια ηπατίτιδα Β εμπλέκεται στην αιτιολογία του ΗΚΚ στο 52.3% των ασθενών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (πτώση κατά 11.8% έναντι των προηγούμενων ερευνών ΗΚΚ). Αντίθετα, το ποσοστό ανίχνευσης της χρόνιας ηπατίτιδας C βρέθηκε να αυξάνεται

αρκετά εντυπωσιακά, διπλασιασμένο από το μέσο όρο 10.7% το 1975-95 σε 21.6% στην περίοδο 1996-2000 (αύξηση 101.8%) (28). Σε πρόσφατη μελέτη υπολογίζεται ότι η νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζονται με τη χρόνια ηπατίτιδα C θα αυξηθούν κατά τα επόμενα 20-30 χρόνια (29). Τα τελευταία στοιχεία από το HEPNET-GREECE Study Group αναδεικνύουν συχνότητα ΗΚΚ 20% και 10% αντίστοιχα σε μη αντιρροπούμενη και αντιρροπούμενη κίρρωση σχετιζόμενη με χρόνια ηπατίτιδα Β και μικρότερη από 4% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση. Για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C το ποσοστό είναι μικρότερο (1.4%) (30-32). Στη Θεσσαλία, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ΗΚΚ οφείλεται κυρίως στη χρόνια ηπατίτιδα Β και δευτερευόντως στην κατάχρηση αλκοόλ (33).

### **2.3. Φυσική εξέλιξη- Παθολογική Φυσιολογία**

Το ΗΚΚ μπορεί να δημιουργηθεί εκ νέου (de novo) σε μη κίρρωτικό ήπαρ, αλλά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αναπτύσσεται επί εδάφους κίρρωσης. Θεωρείται δε ότι δημιουργείται κατά ένα διαδοχικό τρόπο (34-38):

*αναγεννητικός όζος → υψηλής διαφοροποίησης δυσπλαστικός όζος → χαμηλής διαφοροποίησης δυσπλαστικός όζος → μικρό ΗΚΚ (πρώιμο, προχωρημένο) → μεγάλο ΗΚΚ*

Αυτή η πολυεπίπεδη διαδικασία συνεπάγεται:

1) προοδευτική κυτταρική απο-διαφοροποίηση και

2) ταυτόχρονη ανάπτυξη νεοαγγειογένεσης ως αποτέλεσμα αλλαγών στην αιμάτωση του όζου (προοδευτική μείωση της αιματικής παροχής από την πυλαία φλέβα, δημιουργία ανώμαλων τριχοειδών και αύξηση του αριθμού των ανώμαλων αρτηριών (34-38).

Έτσι, οι αναγεννητικοί και οι δυσπλαστικοί όζοι έχουν κυρίαρχη πυλαία αιμάτωση ενώ το ΗΚΚ έχει κατά κύριο λόγο αρτηριακή αιμάτωση. Υπάρχει ωστόσο ένα ποσοστό μικρών ΗΚΚ όπου κυριαρχεί η πυλαία αιμάτωση.

Το ΗΚΚ έχει την τάση αγγειακής διήθησης, συνηθέστερα της πυλαίας φλέβας, ενώ διήθηση των χολαγγείων συμβαίνει σπανιότερα. Η λεμφογενής διασπορά συμβαίνει με την ακόλουθη σειρά συχνότητας: πύλη ήπατος, ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος, παγκρεατικό έδαφος, μεσεντέρια οδός, μαστικοί λεμφαδένες. Μεγάλοι όγκοι μπορεί να διηθήσουν απευθείας το διάφραγμα, το κοιλιακό τοίχωμα ή το πάγκρεας. Αιματογενής διασπορά περιγράφεται στους πνεύμονες (<10%), στο περιτόναιο, στα επινεφρίδια και στα οστά (8).

#### **2.4. Πρόληψη- Προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου**

Η πρόληψη του ΗΚΚ μπορεί να επιτευχθεί καταρχήν με τον καθολικό εμβολιασμό για τον ιό της ηπατίτιδας Β, ο οποίος συνιστάται σε όλα τα νεογνά, τους νέους και τους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (επαγγελματίες υγείας, χρήστες ναρκωτικών

κ.ά.) (13, 39). Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, οι διεθνείς οδηγίες σημειώνουν τη σημασία χορήγησης αντι-ϊικής αγωγής (13,40,41).

Στα πλαίσια της πρόληψης της νόσου, συνιστώνται πολιτικές υγείας για την αποφυγή μετάδοσης των ιών της ηπατίτιδας Β και C, για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας, της κατάχρησης αλκοόλ και για το έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη (13).

Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για ΗΚΚ αφορούν συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου. Η εισαγωγή του ασθενούς σε πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου εξαρτάται από τον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ και τη δυνατότητα που υπάρχει για θεραπευτική παρέμβαση επί θετικής διάγνωσης. Έτσι, σύμφωνα με τις τελευταίες δημοσιευμένες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Μελέτης Νοσημάτων του ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases- ASLD), της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ήπατος (European Association for the Study of the Liver-EASL) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την έρευνας και τη θεραπεία του καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-EORTC) η παρακολούθηση ενδείκνυται:

- Σε ασθενείς με κίρρωση σταδίου Child-Pugh A/B
- Σε ασθενείς με κίρρωση σταδίου Child-Pugh C που βρίσκονται στη λίστα για μεταμόσχευση
- Μη κίρρωτικοί ασθενείς φορείς της ηπατίτιδας Β με ενεργή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ.

- Μη κίρρωτικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και ηπατική ίνωση σταδίου F3 (13,42-44).

Ασθενείς με κίρρωση σταδίου Child-Pugh C, θα πρέπει να εκτιμηθούν για το ενδεχόμενο μεταμόσχευσης. Αν η μεταμόσχευση δεν είναι εφικτή, η συμμετοχή τους σε πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου δε συνίσταται, δεδομένου ότι η διάγνωση δε θα οδηγήσει σε αποτελεσματική θεραπεία. Αναλόγως, εάν η ηπατική τους λειτουργία επιδεινωθεί και επέλθει μεγάλη ρήξη της αντιρρόπησης που δεν επιτρέπει την προ-μεταμοσχευτική διερεύνηση, η παρακολούθηση πρέπει να σταματήσει (44).

Η σημασία των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου αναδεικνύεται από μια μελέτη στην Κίνα, συμπεριλαμβάνοντας 18.816 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β, όπου συγκρίθηκε η επιβίωση των ασθενών που παρακολουθούνταν με υπερηχογράφημα και μέτρηση της α-φetoπρωτεΐνης ανά εξάμηνο και αυτών που δε βρίσκονταν σε πρόγραμμα παρακολούθησης (45). Παρά τη μη βέλτιστη συμμόρφωση των ασθενών με το πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου (<60%), η επιβίωση των ασθενών αυτών ήταν 66% στο 1 έτος, 53% στα 3 χρόνια και 46% στα 5 χρόνια έναντι 31%, 7%, και 0% αντίστοιχα, σε अपαρακολουθητους ασθενείς (45).

Το πρωτόκολλο προσυμπτωματικού ελέγχου σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες περιλαμβάνει υπερηχογράφημα ανά εξάμηνο (13). Η μέθοδος έχει ευαισθησία 60-80% και ειδικότητα >90% (46). Η μέτρηση της α-φetoπρωτεΐνης (ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος ορολογικός δείκτης) παρουσιάζει ευαισθησία της τάξης του 60%, ακόμα και αν χρησιμοποιηθεί το αποτελεσματικότερο κατώφλι (10–20 μg/L) (47,48). Ο συνδυασμός και των δύο μεθόδων δεν ενδείκνυται πλέον διότι εκτός από

την ευαισθησία, αυξάνει συγχρόνως και το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και κατά συνέπεια το κόστος της υγείας (47,48).

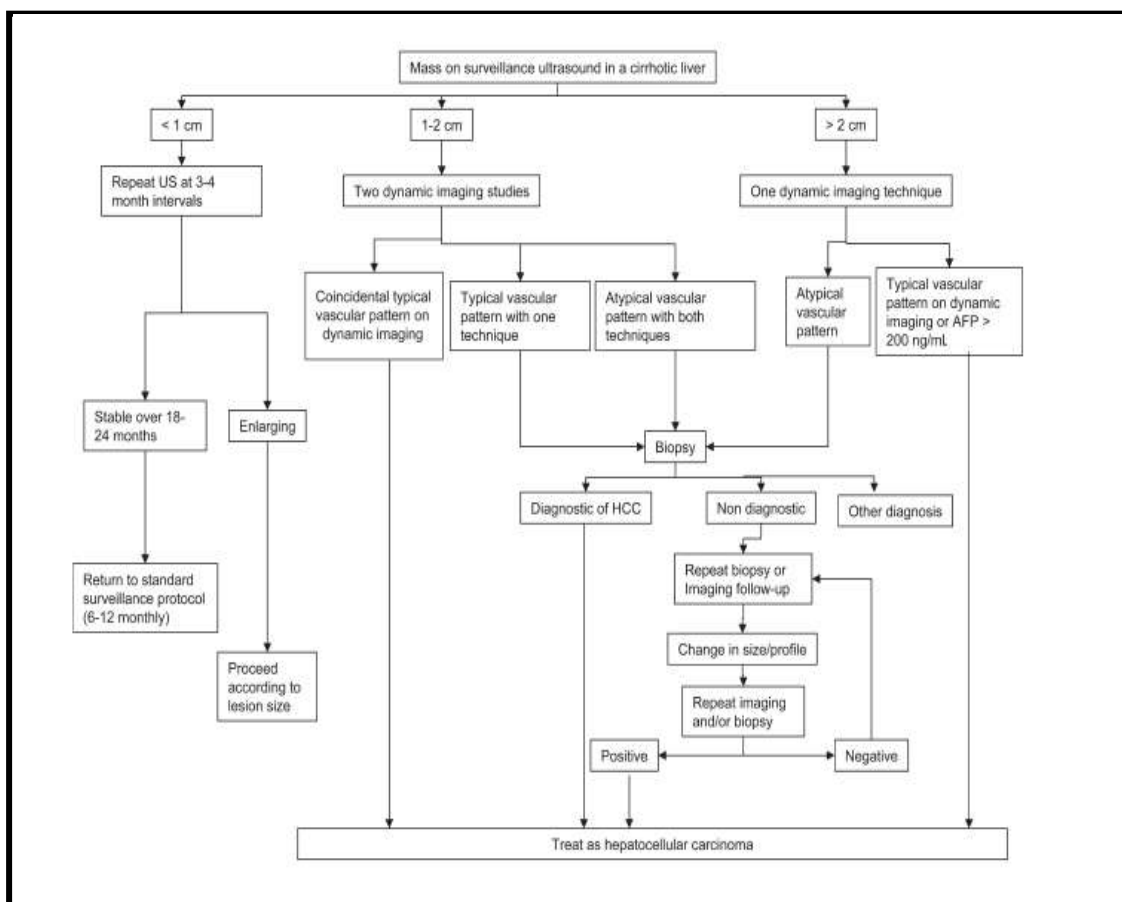
## **2.5. Διαγνωστικός αλγόριθμος σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου**

Δεδομένων των αντενδείξεων για τη συστηματική χρήση της βιοψίας στη διάγνωση του ΗΚΚ, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του ήπατος (EASL) δημοσίευσε το 2002 μη επεμβατικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση (49). Τα κριτήρια αυτά προέβλεπαν ότι σε ασθενείς με κίρρωση, η διάγνωση του ΗΚΚ (εκτός της βιοψίας) τίθεται

- 1) Όταν υπάρχουν τυπικά ευρήματα σε δύο μεθόδους (υπερηχογράφημα, Υπολογιστική Τομογραφία, Μαγνητική Τομογραφία ή Ψηφιακή Αγγειογραφία) ή
- 2) Όταν ανευρίσκεται σε μία απεικονιστική μέθοδο όζος >2εκ με αρτηριακή υπερενίσχυση και τα επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) είναι > 400 ng/ml.

Το 2005 έγινε αναθεώρηση αυτού του αλγόριθμου, όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω σχεδιάγραμμα (50):

**Σχεδιάγραμμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς, 2005.**



Πηγή: Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-36

Σύμφωνα με αυτόν τον αλγόριθμο:

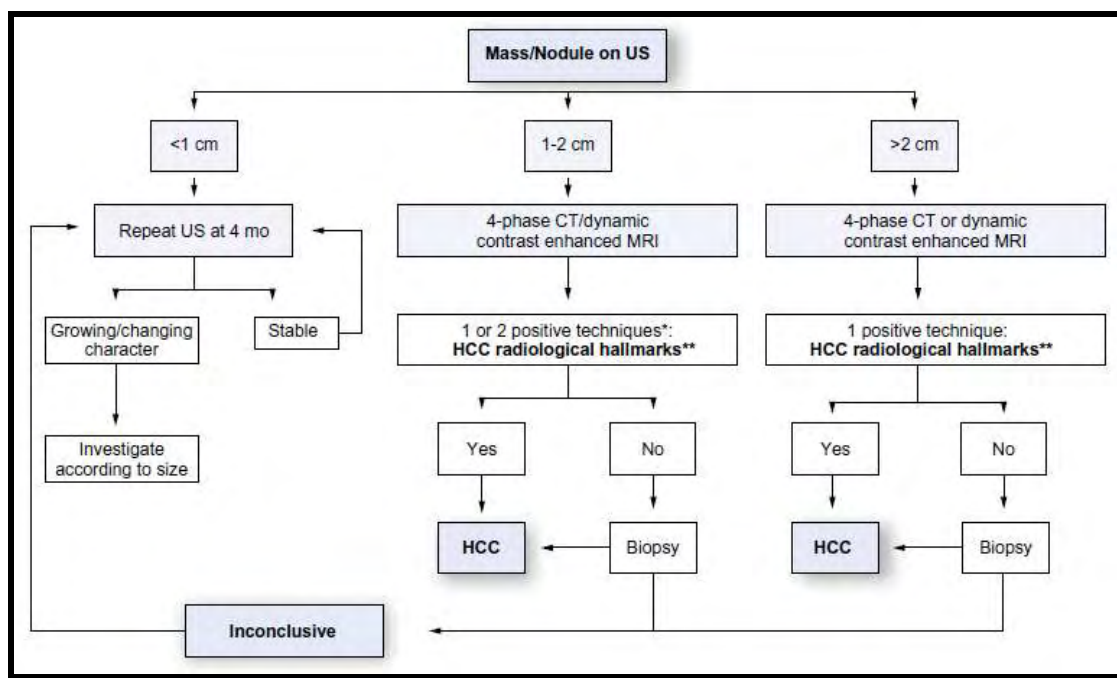
- Όζος στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο διαμέτρου <1εκ παρακολουθείται υπερηχοτομογραφικά σε μεσοδιαστήματα 3-4 μηνών. Εφόσον δεν υπάρχει μεταβολή του μεγέθους του σε διάστημα 18-24 μηνών, ο ασθενής παρακολουθείται σύμφωνα με το κλασσικό πρωτόκολλο. Εάν υπάρχει μεταβολή, απαιτείται περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος.

- Όζος στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο διαμέτρου 1-2εκ σε κίρρωτικό ασθενή πρέπει να διερευνηθεί επιπλέον με δύο δυναμικές μελέτες του ήπατος (Υπολογιστική Τομογραφία, Μαγνητική Τομογραφία ή Υπερηχοτομογράφημα με σκιαγραφικό). Εάν τα ευρήματα είναι τυπικά ΗΚΚ και με τις δύο μεθόδους, ο όζος θεωρείται ΗΚΚ. Εάν τα ευρήματα δεν είναι τυπικά ή δεν συμφωνούν οι δύο μέθοδοι, είναι απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας.
- Όζος στον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο >2εκ. μελετάται με μια μόνο δυναμική μελέτη και εφόσον τα ευρήματα είναι τυπικά ΗΚΚ, αντιμετωπίζεται ανάλογα, χωρίς απαραίτητη διενέργεια βιοψίας. Εναλλακτικά, εάν η α-φετοπρωτεΐνη είναι >200 ng/mL επίσης δεν απαιτείται βιοψία. Ωστόσο, εάν τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά του όζου στη δυναμική μελέτη δεν είναι τυπικά ή πρόκειται για μη κίρρωτικό ασθενή απαιτείται η διενέργεια βιοψίας.

Επίσης στις ίδιες οδηγίες, σημειώνεται η αναγκαιότητα αξιολόγησης των βιοψιών από έμπειρο παθολογοανατόμο. Σήμερα, η τελευταία αναθεώρηση του διαγνωστικού αλγόριθμου η οποία προτείνεται από την AASLD, την EASL και την EORTC είναι η παρακάτω (13,42-44):



## Σχεδιάγραμμα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος ΗΚΚ, 2012



Πηγή: EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *Journal of Hepatology* 2012;56: 908–943

- Επί παρουσίας όζου διαμέτρου <1εκ στο υπερηχογράφημα συνιστάται επανάληψη της εξέτασης ανά 4 μήνες. Εφόσον ο όζος παραμένει σταθερός, συνιστάται επανέλεγχος ανά τετράμηνο για τον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια, επί απουσίας απεικονιστικής μεταβολής, επαναφορά στο κλασσικό χρονοδιάγραμμα παρακολούθησης. Εάν όμως παρουσιάζεται αύξηση των διαστάσεων του όζου ή μεταβολή των απεικονιστικών του χαρακτηριστικών, απαιτείται περαιτέρω έλεγχος, ανάλογα με το μέγεθός του.
- Επί ανεύρεσης όζου διαμέτρου 1-2εκ στο υπερηχογράφημα, συνιστάται περαιτέρω έλεγχος με δυναμική πολυτομική Υπολογιστική Τομογραφία 4

φάσεων ή/και δυναμική Μαγνητική Τομογραφία ήπατος. Εάν ο έλεγχος αναδείξει τυπικά χαρακτηριστικά ΗΚΚ (αρτηριακή υπερενίσχυση και πυλαία ή καθυστερημένη έκπλυση του σκιαγραφικού) τίθεται η διάγνωση του ΗΚΚ. Επί άλλων ευρημάτων συνιστάται έλεγχος βιοψία της αλλοίωσης.

- Επί ανεύρεσης όζου διαμέτρου >2εκ στο υπερηχογράφημα, η διάγνωση του ΗΚΚ τίθεται με βάση τα τυπικά απεικονιστικά κριτήρια σε μία δυναμική μελέτη του ήπατος (πολυτομική Υπολογιστική Τομογραφία ή Μαγνητική Τομογραφία). Εάν τα ευρήματα δεν είναι τυπικά, συνιστάται βιοψία.

## **2.6. Απεικονιστικά ευρήματα ΗΚΚ**

Οι απεικονιστικές μελέτες διαδραματίζουν το βασικότερο ρόλο στη διάγνωση του ΗΚΚ, ιδιαίτερα μετά την αναθεώρηση α) των οδηγιών για τη μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου των ασθενών υψηλού κινδύνου και β) του διαγνωστικού αλγόριθμου, όπου ο ρόλος των ορολογικών εξετάσεων (AFP) και της βιοψίας μειώθηκε σημαντικά.

Επί εδάφους κίρρωσης, η απεικόνιση του ήπατος είναι μια πρόκληση για τον ακτινολόγο. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι για την έμφυτη αυτή δυσκολία. Καταρχήν, η αρχιτεκτονική του ήπατος σε κίρρωτικούς ασθενείς είναι σοβαρά διαταραγμένη λόγω της ίνωσης, της νέκρωσης και της παρουσίας πολυάριθμων αναγεννητικών και δυσπλαστικών όζων. Δεύτερον, η κίρρωση διαταράσσει την αιμοδυναμική συμπεριφορά της πυλαίας φλέβας λόγω της παρουσίας αρτηριοφλεβικών αναστομών, αναγεννητικών όζων, ελάττωσης της πυλαίας φλεβικής ροής και

πυλαιοσυστηματικών παράπλευρων αγγείων. Αυτό προφανώς έχει επιπτώσεις σε οποιαδήποτε τεχνική χρησιμοποιεί ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο. Στη συνέχεια παρατίθενται τα ευρήματα των κύριων απεικονιστικών μεθόδων.

### **2.6.A. Υπερηχογράφημα**

Το υπερηχογράφημα αποτελεί πλέον το μοναδικό εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν την ασφάλεια, τη διαθεσιμότητα, την απουσία ιοντίζουσας ακτινοβολίας και το μειωμένο κόστος, με μειονέκτημα την εξάρτηση της μεθόδου από τον εξεταστή.

Ο κύριος στόχος του προγράμματος παρακολούθησης είναι η ανεύρεση όγκων μικρότερων των 2εκ, διότι διέπονται από μικρή πιθανότητα διήθησης αγγείων και μπορούν να θεραπευτούν (50). Ωστόσο, συχνά η διάκριση μικρών όγκων εντός του οζώδους κίρρωτικού ήπατος είναι δύσκολη, ενώ η θέση τους (για παράδειγμα υποδιαφραγματικά) μπορεί να μειώσει περαιτέρω την ευαισθησία της μεθόδου (51). Έτσι, ακόμα και στα χέρια έμπειρου εξεταστή, πολλές φορές η διάκριση των αναγεννητικών και δυσπλαστικών όζων από ΗΚΚ είναι αδύνατη. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για την ανίχνευση ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς υπολογίζεται στο 60-80% και 45-94% αντίστοιχα, με υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας σε έμπειρους εξεταστές και με τη χρήση μηχανημάτων τελευταίας τεχνολογίας (52).

Η υπερηχογραφική εικόνα του ΗΚΚ είναι μη ειδική, με ποικιλία εμφανίσεων που εξαρτώνται από το μέγεθος, τη σύνθεση και τα εσωτερικά χαρακτηριστικά του

νεοπλάσματος. Έτσι, ένα μικρό ΗΚΚ (διάμετρος <2εκ) απεικονίζεται συνήθως ως υπόηχη βλάβη, ομοιογενής και με σαφή όρια. Βλάβες μεγαλύτερες των 2εκ συνήθως απεικονίζονται ανομοιογενείς εξαιτίας της πιθανής συνύπαρξης νέκρωσης, αιμορραγίας, λίπους, ίνωσης ή διάτασης των ηπατικών φλεβών. Σε κάποιες περιπτώσεις είναι δυνατό να απεικονίζεται μια υπόηχη άλως, η οποία παριστά την ινώδη κάψα (53). Η χρήση έγχρωμου Doppler αναδεικνύει την εσωτερική άναρχη νεοαγγείωση της αλλοίωσης (54).

Η χρήση του ενισχυτή ηχογένειας μπορεί επίσης να παρέχει στοιχεία για την αγγείωση και την αιμοδυναμική συμπεριφορά του ανιχνευόμενου όζου, αναδεικνύοντας τη χαρακτηριστική αρτηριακή υπερενίσχυση και τον απεμπλουτισμό του όζου στη συνέχεια. Ωστόσο, αν και αρχικά η μέθοδος θεωρούνταν εναλλακτική της Υπολογιστικής και Μαγνητικής Τομογραφίας στη διάγνωση του ΗΚΚ, νεότερα δεδομένα που έδειξαν ότι το χολαγγειοκαρκίνωμα μπορεί να εμφανίζει την ίδια αιμοδυναμική συμπεριφορά στο υπερηχογράφημα με ενισχυτή ηχογένειας, οδήγησαν στον αποκλεισμό του από τις μεθόδους που θέτουν απεικονιστικά τη διάγνωση ΗΚΚ (13). Τα τελευταία χρόνια, η χρήση της ελαστογραφίας έχει δείξει επίσης υποσχόμενα αποτελέσματα στη διαφοροδιάγνωση του ΗΚΚ από άλλους όζους (55).

### **2.6.B. Υπολογιστική Τομογραφία**

Σήμερα η Υπολογιστική Τομογραφία σε ασθενείς με υποψία ΗΚΚ, οφείλει να γίνεται σε πολυτομικούς Υπολογιστικούς Τομογράφους, με λεπτό πάχος τομής και σάρωση

τεσσάρων φάσεων (απλή, αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη). Η απεικόνιση με την πολυτομική Υπολογιστική Τομογραφία επιτρέπει την επιτέλεση τόσο της αρτηριακής όσο και της πυλαίας φάσης σκιαγραφικής ενίσχυσης σε πολύ μικρό χρόνο, κάνοντάς την πιο αποτελεσματική στη διάγνωση. Ακόμα περαιτέρω, η αρτηριακή φάση μπορεί διαχωριστεί σε πρώιμη αρτηριακή και καθυστερημένη αρτηριακή φάση. Στην πρώιμη αρτηριακή φάση υπάρχει σημαντική σκιαγραφική ενίσχυση στην ηπατική αρτηρία, ελάχιστη ενίσχυση στην πυλαία φλέβα και καθόλου ενίσχυση του ηπατικού παρεγχύματος. Στην καθυστερημένη αρτηριακή φάση υπάρχει αξιόλογη ενίσχυση της πυλαίας φλέβας, μικρή ενίσχυση του ηπατικού και καθόλου ενίσχυση των ηπατικών φλεβών. Αντιθέτως, στην πυλαία φάση υπάρχει ενίσχυση των ηπατικών φλεβών (55-57).

Τα απεικονιστικά ευρήματα του ΗΚΚ στην Υπολογιστική Τομογραφία εξαρτώνται από το μέγεθος του όγκου, την αγγείωση, την ιστολογική του σύσταση και τον τρόπο ανάπτυξής του. Στην απλή σάρωση (χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού), τα περισσότερα ΗΚΚ παρουσιάζονται ως μονήρεις ή πολλαπλές υπό/ισό-πυκνες αλλοιώσεις (8). Αποστιτανώσεις απεικονίζονται στο 5-10% των περιπτώσεων. Οι νεκρωτικές περιοχές ή εστίες λίπους απεικονίζονται ως πλέον υπόπυκνες εστίες. Ιδιαίτερη δυσκολία στη διάγνωση έχει το ΗΚΚ επί εδάφους διάχυτης λιπώδους διήθησης του ήπατος, όπου η νεοεξεργασία απεικονίζεται ισόπυκνη ή ήπια υπέρπυκνη (8).

Η χαρακτηριστική αιμοδυναμική συμπεριφορά του ΗΚΚ κατά το δυναμικό έλεγχο περιλαμβάνει ενίσχυση του όγκου στην αρτηριακή φάση και έκπλυση του σκιαγραφικού στην πυλαία ή στην καθυστερημένη φάση. Έτσι, στην καθυστερημένη

φάση ο όγκος είναι ισόπυκνος έως υπόπυκνος ως προς το ήπαρ, ενώ η κάψα και τα ινώδη διαφραγμάτια είναι σχετικά υπέρπυκνα με παρατεταμένη ενίσχυση. Αυτή η αιμοδυναμική συμπεριφορά, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες, θέτει τη διάγνωση των νόσου (13). Βέβαια υπάρχουν και υποαγγειούμενοι όγκοι, οι οποίοι συχνά αναγνωρίζονται ευκρινέστερα στη σάρωση χωρίς σκιαγραφικό. Εμφανίζουν καθόλου έως μικρή ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση. Μπορεί επίσης να απεικονιστούν ελάχιστα κατά την καθυστερημένη φάση ως υπό/ισό-πυκνοι ανάλογα με την πυλαία αιμάτωσή τους (8). Σε περιπτώσεις παρουσίας κάψας, αυτή απεικονίζεται σε καθυστερημένες λήψεις σχετικά υπέρπυκνη. Ο διάχυτος τύπος ΗΚΚ είναι ο λιγότερο συνηθισμένος και απεικονίζεται ως πολυάριθμα διάσπαρτα μικρά οζίδια. Όλα τα μεγάλα ΗΚΚ έχουν την τάση να σχηματίζουν δορυφόρα οζίδια, που αποτελούν ενδοηπατικές μεταστάσεις (8).

Θρόμβωση των κλάδων της πυλαίας φλέβας συμβαίνει σε ποσοστό 40% των ΗΚΚ. Οι νεοπλασματικοί θρόμβοι ενισχύονται ανομοιογενώς κατά το δυναμικό έλεγχο, ιδία κατά την αρτηριακή φάση. Άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα ΗΚΚ είναι η παρουσία αρτηριοπυλαίων αναστομώνσεων, που προκαλούν πρόιμη ενίσχυση των ενδοηπατικών κλάδων της πυλαίας στην σάρωση κατά την αρτηριακή φάση, ενώ μπορεί να συνοδεύονται από παροδικές περιεστιακές ή σφηνοειδείς περιοχές αύξησης της σκιαγραφικής ενίσχυσης (THAD). Διήθηση των ηπατικών φλεβών συμβαίνει σε ποσοστό 15% και μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο Budd-Chiari (8).

Η ευαισθησία της Υπολογιστικής Τομογραφίας για την ανίχνευση ΗΚΚ υπολογίζεται στο 93% για όγκους >2εκ, (με ειδικότητα 90%), στο 65% για όγκους 1-2εκ και στο 36% για όγκους <1εκ (58).

Εκτός από τη διάγνωση, η πολυτομική Υπολογιστική Τομογραφία έχει πολύ σημαντικό ρόλο προ- και μετε-επεμβατικά, προκειμένου να καθοριστεί η κύρια αιματική παροχή του όγκου. Έτσι, υπάρχουν 4 πρότυπα αιματικής παροχής και επομένως απεικονιστικών ευρημάτων (59,60):

- α) αρτηριακή παροχή: η αλλοίωση ενισχύεται στην αρτηριακή φάση
- β) πυλαία παροχή: η αλλοίωση ενισχύεται στην πυλαία φάση
- γ) μικτή παροχή: η αλλοίωση ενισχύεται στην αρτηριακή και πυλαία φάση
- δ) μικρή παροχή: η αλλοίωση δεν ενισχύεται ούτε στην αρτηριακή ούτε στην πυλαία φάση.

Ξεχωριστή οντότητα αποτελεί το ινοπεταλιώδες ΗΚΚ, το οποίο χωρίς σκιαγραφικό απεικονίζεται συνήθως ως ευμεγέθους, σαφώς αφοριζόμενη μάζα διαμέτρου 4-17εκ, με ή χωρίς δορυφόρα οζίδια. Ο όγκος έχει λοβώδη παρυφή και συνήθως είναι υπόπυκνος σε σχέση με το ήπαρ. Κεντρικά, μια πιο υπόπυκνη αστεροειδής ουλή μπορεί να αναδειχθεί, με οζώδεις ή αστεροειδείς αποτιτανώσεις σε ποσοστό 55%. Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρατηρείται μέτρια ως έντονη ενίσχυση του περιφερικού τμήματος του όγκου το οποίο γίνεται ισό/υπέρ-πυκνο σε σχέση με το ήπαρ. Δεν υπάρχει ενίσχυση της ουλής, αλλά το σκιαγραφικό μπορεί να διαχυθεί αργά στην ουλή προκαλώντας αύξηση της πυκνότητάς της σε καθυστερημένες λήψεις. Μπορεί να παρατηρηθεί διάταση των ενδοηπατικών χολαγγείων και διήθηση της πυλαίας, ωστόσο λιγότερο συχνά σε σύγκριση με το ΗΚΚ (8).

Οι αναγεννητικοί όζοι συνήθως δεν απεικονίζονται στην Υπολογιστική Τομογραφία.

Οι δυσπλαστικοί όζοι, από την άλλη, συνήθως απεικονίζονται ισόπυκνοι ή υπόπυκνοι σε όλες τις φάσεις σκιαγραφικής ενίσχυσης. Ακόμα ορισμένοι μπορεί να

απεικονίζονται υπέρπυκνοι στην απλή σάρωση και ισόπυκνοι μετά τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού (61,62).

### **2.6.Γ. Μαγνητική Τομογραφία**

Η Μαγνητική Τομογραφία ήπατος οφείλει πλέον να γίνεται σε Μαγνητικούς Τομογράφους >1T. Περιλαμβάνει ακολουθίες T1 προσανατολισμού εντός και εκτός φάσης, με και χωρίς καταστολή του σήματος του λίπους, ακολουθίες T2 προσανατολισμού (με και χωρίς καταστολή του σήματος του λίπους) και δυναμική μελέτη τριών φάσεων μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας. Η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου αυξάνει ιδιαίτερα με τη χρήση των σκιαγραφικών μέσων ηπατοκυτταρικής ειδικότητας (63).

Τα μικρά ΗΚΚ (<2εκ) συνήθως έχουν ίση ένταση σήματος με το ηπατικό παρέγχυμα σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, ενώ σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού η ένταση σήματος ποικίλλει από χαμηλή έως υψηλή. Η υψηλή ένταση σήματος σε T1 ακολουθίες οφείλεται στην παρουσία λίπους ή πρωτεινών. Η πιο ευαίσθητη ακολουθία για την αναγνώριση μικρών ΗΚΚ είναι η αρτηριακή φάση της σκιαγραφικής ενίσχυσης, όπου η περισσότεροι όγκοι παρουσιάζουν έντονη ενίσχυση. Όπως και με τη δυναμική Υπολογιστική Τομογραφία, διαγνωστικό εύρημα ΗΚΚ είναι η αρτηριακή υπερενίσχυση και η έκπλυση της παραμαγνητικής ουσίας στη φλεβική ή την καθυστερημένη φάση. Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις υποαγγειούμενων ή ισοαγγειούμενων ΗΚΚ, οπότε χρειάζεται προσεκτική μελέτη της καθυστερημένης φάσης προκειμένου να αναγνωριστεί η έκπλυση του σκιαγραφικού από τη βλάβη και η ενίσχυση της κάψας (63). Σημαντική είναι επίσης



η ακολουθία διάχυσης (Diffusion), όπου το ΗΚΚ παρουσιάζει διαταραχή της διάχυσης (64).

Τα μεγάλα ΗΚΚ παρουσιάζουν ποικίλλη ένταση σήματος σε ακολουθίες T1 και T2 προσανατολισμού. Η συνηθέστερη απεικόνιση είναι μετρίως αυξημένη ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού και ελάχιστα χαμηλή ένταση σήματος σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού. Η κάψα τυπικά παρουσιάζει μέτρια αυξημένη ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, χαμηλή σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού και απουσία ενίσχυσης στην αρτηριακή φάση, που γίνεται εντονότερη στην καθυστερημένη (63).

Σε περίπτωση διάχυτου ΗΚΚ απεικονίζονται διάχυτα στο ηπατικό παρέγχυμα πολλαπλοί στικτοί όζοι με μέτρια ή υψηλή ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, μέτρια ή χαμηλή σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού και ένα μωσαικό ή κεχροειδές πρότυπο ενίσχυσης κατά την αρτηριακή φάση με έκπλυση κατά τόπους στην καθυστερημένη φάση (63).

Το ινοπεταλιώδες καρκίνωμα είναι συνήθως μεγάλος όγκος κατά τη διάγνωση, με ανομοιογενώς μέτρια έως υψηλή ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, μέτρια ή χαμηλή σε T1 και ανομοιογενή έντονη σκιαγραφική ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση. Η κεντρική ουλή παρουσιάζει ποικίλλη ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού με εστίες χαμηλής έντασης που ενισχύονται ελάχιστα κατά την καθυστερημένη φάση (63).

Η Μαγνητική Τομογραφία έχει μεγαλύτερη ευαισθησία από την Υπολογιστική Τομογραφία (100% για όζους >2εκ με ειδικότητα 93%) (58,64). Η χρήση των

υπερπαραμαγνητικών σκιαγραφικών μέσων μπορεί να βελτιώσει ακόμα περσοσότερο την ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου (66). Ο ρόλος των σκιαγραφικών μέσων ηπατοκυτταρικής ειδικότητας στη Μαγνητική Τομογραφία για την εκτίμηση της ιστολογικής διαφοροποίησης του ΗΚΚ είναι στην παρούσα φάση υπό διερεύνηση. Στη μελέτη των Huppertz και συν. όπου αναλύθηκαν τα ευρήματα της Μαγνητικής Τομογραφίας σε οκτώ ασθενείς μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γαδομπενικού οξέος, βρέθηκε ότι τα ΗΚΚ σταδίου II και III δεν παρουσίαζαν κατακράτηση της σκιαγραφικής ουσίας στην καθυστερημένη φάση, ενώ δύο από τους τέσσερις όζους σταδίου I εμφάνιζαν ήπια κατακράτηση του σκιαγραφικού, υποθέτοντας ένα πιθανό ρόλο αυτής της μεθόδου στην ιστολογική ταξινόμηση αυτών των όγκων (67). Επίσης, οι Kogita και συν. μετά ανάλυση 83 ιστολογικά επιβεβαιωμένων ΗΚΚ και δυσπλαστικών όζων κατέληξαν ότι η μειωμένη κατακράτηση σκιαγραφικού στην καθυστερημένη φάση μπορεί να αποτελεί ένα πρώιμο σημείο καρκινογένεσης, πριν τη μείωση της αιματικής παροχής του όζου από την πυλαία φλέβα (68). Αντίθετα, οι Frericks και συν. ανέφεραν ότι η πλειονότητα των ΗΚΚ, παρόλη την κατά κύριο λόγο απουσία σκιαγραφικού στην καθυστερημένη φάση, παρουσίαζαν επίσης μικρής έκτασης κατακράτηση, ανεξάρτητα του σταδίου (69). Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διασαφηνιστεί ο ρόλος των σκιαγραφικών μέσων ηπατοκυτταρικής ειδικότητας.

Οι αναγεννητικοί όζοι απεικονίζονται συνήθως στη Μαγνητική Τομογραφία με ίση ένταση σήματος με το ηπατικό παρέγχυμα σε ακολουθίες T1 και T2 προσανατολισμού, ενώ οι δυσπλαστικοί όζοι παρουσιάζουν υψηλή ένταση

σήματος σε T1 ακολουθία και ίση ή χαμηλή σε T2 ακολουθία. Σε περίπτωση σιδηρωτικών όζων, παρατηρείται χαμηλή ένταση σήματος σε όλες τις ακολουθίες. Χαρακτηριστική είναι επίσης η εικόνα ενός όζου εντός του όζου (nodule-in-nodule appearance), που θέτει τη διάγνωση ενός πρώιμου ΗΚΚ εντός του δυσπλαστικού όζου (62).

#### **2.6.Δ. Ψηφιακή Αγγειογραφία**

Επειδή η παροχή αίματος του ΗΚΚ είναι κυρίως από την ηπατική αρτηρία, η ψηφιακή αγγειογραφία της ηπατικής αρτηρίας μπορεί να ανιχνεύσει υπεραγγειούμενους όγκους τόσο μικρούς έως 0.5 εκατ. (70). Χαρακτηριστικά ευρήματα του ΗΚΚ σε μια αγγειογραφική μελέτη είναι:

- Η διόγκωση της ηπατικής αρτηρίας
- Η αγγειοβρίθεια και η νεοαγγείωση
- Η παρεγχυματική κατακράτηση του σκιαγραφικού μέσου
- Αρτηριοπυλαία επικοινωνία
- Η διήθηση της πυλαίας φλέβας με απεικόνιση εντός αυτής αγγειοβριθούς όγκου ή και θρόμβου.
- Η διήθηση της ηπατικής φλέβας

Με την εξέλιξη των λιγότερο επεμβατικών τεχνικών, ο διαγνωστικός ρόλος της ψηφιακής αγγειογραφίας έχει περιοριστεί, καθώς δεν περιλαμβάνεται πλέον στις διεθνείς οδηγίες διάγνωσης του ΗΚΚ (13). Εντούτοις συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις προκειμένου να γίνει σκιαγράφιση της αρτηριακής ανατομίας κατά τον προγραμματισμό της χειρουργικής επέμβασης και φυσικά προ

του χημειοεμβολισμού. Μια τελευταία μελέτη έδειξε ότι έντονη σκιαγραφική ενίσχυση του όγκου και παρουσία τροφόρου αγγείου  $>0,9\text{χιλ}$  στην ψηφιακή αγγειογραφία, σχετίζεται με καλό θεραπευτικό αποτέλεσμα ( $>90\%$  νέκρωση) (71).

#### **2.6.Ε. Ποζιτρονική Τομογραφία (Positron Emission Tomography –PET)**

Το PET δεν συμπεριλαμβάνεται προς το παρόν στις διεθνείς οδηγίες (13). Ωστόσο φαίνεται να έχει ένα ρόλο στη διάγνωση και την παρακολούθηση του ΗΚΚ, ιδιαίτερα επί υπόνοιας υποτροπής της νόσου. Οι Wu και συν πρόσφατα δημοσίευσαν ότι ο συνδυασμός  $^{18}\text{F}$ -FDG και  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT παρουσιάζει ευαισθησία  $89\%$  στην ανίχνευση ΗΚΚ (72). Ιδιαίτερα η χρήση του  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT βρέθηκε να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία συγκριτικά με το  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT στην ανίχνευση καλώς διαφοροποιημένων ΗΚΚ, ενώ και οι δύο μέθοδοι είναι το ίδιο αποτελεσματικές στην ανίχνευση μετρίως διαφοροποιημένων ΗΚΚ (72).

#### **2.7. Ορολογικοί δείκτες**

Οι ορολογικοί δείκτες και ειδικότερα ο πλέον χρησιμοποιούμενος (α-φετοπρωτεΐνη-AFP), έχουν περιορισμένο ρόλο στη διάγνωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση. Η α-φετοπρωτεΐνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κατά τη διάρκεια της κύησης από το εμβρυϊκό ήπαρ και το λεκιθικό ασκό. Φυσιολογικά παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση στον ορό του εμβρύου αλλά κατά τη μετέπειτα ζωή η συγκέντρωσή της είναι πολύ χαμηλή. Στο παρελθόν ο προσυμπτωματικός έλεγχος των ασθενών υψηλού κινδύνου περιλάμβανε μέτρηση των επιπέδων της εξαμηνιαία, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 200 ή 400 ng/ml αποτελούσαν κριτήριο

διάγνωσης της νόσου (49,50). Σήμερα σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, η μέτρηση αυτής της πρωτεΐνης δε συμπεριλαμβάνεται στον προληπτικό έλεγχο, ούτε αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο ΗΚΚ (13,42-44). Κι αυτό διότι η μέθοδος έχει μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα από το υπερηχογράφημα, ενώ επίσης αυξάνεται σε χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, χολαγγειοκαρκίνωμα και άλλες καταστάσεις (13). Η ευαισθησία δε της μεθόδου πέφτει από το 52% σε όγκους διαμέτρου άνω των 3 εκ, στο 25% σε όγκους <3εκ (73). Η αύξηση της AFP >500 ng/ml σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου, με αποτέλεσμα στο 80% των μικρών ΗΚΚ να μην παρατηρείται αύξηση του παράγοντα. Η μέτρηση ωστόσο της α-φετοπρωτεΐνης είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε ασθενείς που είχαν προ-επεμβατικά υψηλές τιμές (74).

Εκτός της α-φετοπρωτεΐνης, διάφορες εναλλακτικές ουσίες έχουν προταθεί για τον ορολογικό έλεγχο στη διάγνωση και παρακολούθηση ασθενών υψηλού κινδύνου (Des-γ-Carboxy Prothrombin, Fucosylated AFP, Glypican-3). Ωστόσο, απαιτούνται ακόμα μελέτες προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα χρήσης αυτών των μεθόδων (48).

## **2.8. Βιοψία**

Αν και η παθολογοανατομική εξέταση είναι ένα σημαντικό μέσο διάγνωσης του ΗΚΚ, η στερεότυπη χρήση της σε ασθενείς υπό παρακολούθηση δεν ενδείκνυται στο διαγνωστικό αλγόριθμο. Πιθανοί κίνδυνοι της διαδερμικής βιοψίας είναι η αιμορραγία και η διασπορά του ΗΚΚ κατά μήκος της διαδρομής της βελόνας (75). Η

πιθανότητα διασποράς υπολογίζεται στο 2,7% (76). Εξάλλου, η δυνατότητα βιοψίας εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την πηκτική κατάσταση του ασθενούς και την παρουσία ασκίτη, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (λόγω δειγματοληπτικού σφάλματος) σε ποσοστό έως 30%. Ακόμα, σε μικρούς όζους είναι πολλές φορές αδύνατη η διαφορική διάγνωση μεταξύ δυσπλαστικού όζου και καλώς διαφοροποιημένου ΗΚΚ (75). Η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση του ΗΚΚ κυμαίνεται από 70% έως 90% (13). Σε μια προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι η πρώτη βιοψία ήταν θετική για ΗΚΚ στο 60% των όζων διαμέτρου <2εκ (77). Επομένως, αν και η θετική βιοψία θέτει τη διάγνωση, αρνητική βιοψία δεν αποκλείει την πιθανότητα ΗΚΚ.

Σύμφωνα με τις τελευταίες διεθνείς οδηγίες, βιοψία απαιτείται σε όλους τους όζους μη κιρρωτικών ασθενών καθώς και σε όζους κιρρωτικού ήπατος, όταν οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν άτυπα ευρήματα (13). Το 1995, οι όζοι στο κιρρωτικό ήπαρ ταξινομήθηκαν σε μεγάλους αναγεννητικούς όζους, χαμηλής κακοήθειας δυσπλαστικούς όζους, υψηλής κακοήθειας δυσπλαστικούς όζους και ΗΚΚ, ενώ ορίστηκε μικρό ΗΚΚ οποιοδήποτε ΗΚΚ διαμέτρου <2εκ (37). Πιο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την υποδιαίρεση του μικρού ΗΚΚ σε δύο κλινικο-παθολογικές ομάδες: το πρώιμο (early) ΗΚΚ και το προχωρημένο (progressed) ΗΚΚ (78). Το πρώιμο ΗΚΚ έχει μια ασαφώς οζώδη μορφολογία και είναι καλά διαφοροποιημένο, ενώ το προχωρημένο έχει ευδιάκριτα οζώδη μορφολογία, είναι κατά λόγο μετρίως διαφοροποιημένο ενώ συχνά παρουσιάζει σημεία μικροαγγειακής διήθησης (78). Οι πλέον επικαιροποιημένες οδηγίες που περιγράφουν τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όζων σε ασθενείς με κίρρωση

δημοσιεύτηκαν το 2009 (38). Στις αδηγίες σημειώνεται επίσης η χρήση ανοσοχρώσης για την Glypican-3 (GPC3), την Heat shock protein 70 (HSP70), και τη γλουταμινική συνθετάση προκειμένου να διαφοροδιαγνωστούν υψηλής κακοήθειας δυσπλαστικοί όζοι από πρώιμο ΗΚΚ (13).

## **2.9. Κλινική εικόνα**

### **1) Ασυμπτωματική παρουσίαση**

Όλο και περισσότερο, λόγω των προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου για τους κίρρωτικούς ασθενείς ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης για μεταμόσχευση ήπατος, οι όγκοι ανιχνεύονται σε ασυμπτωματικό στάδιο. Αυτοί οι όγκοι τείνουν να είναι μικροί και επομένως είναι περισσότερο υποκείμενοι σε εκτομή, μεταμόσχευση, και θερμοκαυτηριασμό. Δυστυχώς όμως, η συχνότητα της ασυμπτωματικής διάγνωσης είναι μικρή (79,80).

### **2) Συμπτωματική παρουσίαση**

- Ρήξη αντιρρόπησης: Ένα κοινό σενάριο επί ανάπτυξης ΗΚΚ είναι η ξαφνική ρήξη της αντιρόπησης σε έναν κίρρωτικό ασθενή. Σε παρουσία πρωτοεμφανιζόμενου ασκίτη, επαναλαμβανόμενων κίρροραγιών ή προοδευτικής εγκεφαλοπάθειας, πρέπει πάντα να περιλαμβάνεται το ΗΚΚ στη διαφορική διάγνωση (17).
- Αιμορραγία γαστρεντερικού: Περίπου 10% των ασθενών έχουν ως πρώτο σύμπτωμα τη γαστρεντερική αιμορραγία. Στο 40% αυτών των ασθενών, η

αιμορραγία είναι το αποτέλεσμα της ανάπτυξης οισοφαγικών κίρσων λόγω πυλαίας υπέρτασης. Πεπτικά έλκη και άλλες καλοήθειες αιτίες αποτελούν το υπόλοιπο 60% των περιπτώσεων αιμορραγίας. Σπάνια, ο όγκος μπορεί άμεσα να διηθήσει το γαστρεντερικό, προκαλώντας αιμορραγία (17).

- Η «κλασική τριάδα»: Ιστορικά αυτός ο τρόπος παρουσίασης, αν και ασυνήθιστος στην κλινική πράξη, χαρακτηρίζεται από άλγος δεξιού υποχονδρίου, απώλεια βάρους, και ηπατομεγαλία. Ασθενείς με αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάγνωση έχουν συνήθως όγκο μεγαλύτερο από 6 εκατ. Ο πόνος είναι συχνά βύθιος, συνεχής και εμφανίζεται αργά στην πορεία της νόσου, όταν προσβάλλεται η κάψα Glisson, ενώ μπορεί να αντανακλά στον ώμο (17).
- Ρήξη όγκου-αιμοπεριτόναιο: Η αυτόματη ρήξη είναι μια σπάνια επιπλοκή του ΗΚΚ που μπορεί να εμφανιστεί εάν ένας μεγάλος αγγειοβριθής όγκος στην περιφέρεια του ήπατος υπερκαλύπτει την αιματική παροχή του οργάνου. Η ρήξη αυτή μπορεί να γίνει αυτόματα ή μετά από αμβλύ κοιλιακό τραύμα. Αν και το αιμοπεριτόναιο είναι ένα συχνό γεγονός αργά κατά την πορεία της νόσου, ως πρώτο κλινικό σημείο εμφανίζεται σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων (17).
- Εξωηπατικά ενδοκρινικά και παρανεοπλασματικά σύνδρομα: Αυτά τα συστηματικά συμπτώματα προκύπτουν από τη σύνθεση και έκκριση βιολογικά ενεργών ουσιών από τον όγκο. Παραδείγματος χάριν, η υπογλυκαιμία (<5% των ασθενών) προκύπτει από την ελαττωματική επεξεργασία από τα κακοήγη ηπατοκύτταρα του παράγοντα pro-IGF-II (81). Πολυκυτταραιμία (<10% των ασθενών) προκαλείται από σύνθεση



ερυθροποιητίνης από τον όγκο, υπερασβεστιαμία από έκκριση του παράγοντα PTH-rP (parathyroid hormone-related protein), υπέρταση λόγω έκτοπης σύνθεσης του αγγειοτενσινογόνου (με ή χωρίς έκτοπη παραγωγή ρενίνης) και θηλεοποίηση λόγω μετατροπής της δευδροεπιανδροστερόνης σε οιστρόνη και σε μικρότερο βαθμό σε οιστραδιόλη (82-85).

- Άλλες σπάνιες εκδηλώσεις ΗΚΚ είναι ο πυρετός άγνωστης αιτιολογίας , ο εκτεταμένος ασκίτης λόγω συνδρόμου Budd-Chiari και ο αποφρακτικός ίκτερος (86). Έτερες κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να οφείλονται στην παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, όπως πόνος στα οστά, βήχας ή δύσπνοια (σε πνευμονικές μεταστάσεις) κ.ά.(17).

#### **2.10. Συστήματα σταδιοποίησης**

Τεθίσης της διάγνωσης, η πρόγνωση των συμπαγών όγκων γενικά εξαρτάται από το στάδιο του όγκου κατά τη διάγνωση, το οποίο καθορίζει και τις θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, στην πλειονότητα των ασθενών με ΗΚΚ η πρόγνωση της επιβίωσης είναι περισσότερο πολύπλοκη, καθώς επηρεάζεται επιπλέον και από την υποκείμενη ηπατική νόσο. Δεδομένης αυτής της ιδιαιτερότητας του ΗΚΚ, περιγράφονται στη βιβλιογραφία διάφορα συστήματα σταδιοποίησης. Μερικά από αυτά είναι:

- Το σύστημα TNM (Tumor-Node-Metastasis) (87)
- το σύστημα MELD (Model for End- Stage Liver Disease) (88)
- η σταδιοποίηση κατά Okuda (89)
- η σταδιοποίηση κατά CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (90)

- το Ιαπωνικό σύστημα (Japan Integrated Staging Score-JIS score) (91)
- το σύστημα σταδιοποίησης της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC) (13,42,43,49,92,93)
- το σύστημα GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire) (94)
- το σύστημα CUPI (Chinese University Prognostic Index) (95)
- το σύστημα Tokyo (967)
- το σύστημα DCP (Stage, Liver, Damage) (97)
- το Balad score (98)
- το ALCPS (Advanced Liver Cancer Prognostic System Score) (99) και
- το σύστημα της Ταϊπέι (100).

Οι παρακάτω πίνακες παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά ορισμένων ενδεικτικών συστημάτων ταξινόμησης.

Το σύστημα TNM δημιουργήθηκε το 1999 και αναθεωρήθηκε το 2002 (87). Αυτό το αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης TNM έχει επικυρωθεί για την καλή διάκριση μεταξύ σταδίων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή (101).

### Πίνακας 3. Σύστημα TNM (MODIFIED)

Μεταβλητές	
sT1	μονήρης όγκος χωρίς αγγειακή διήθηση
sT2	μονήρης όγκος με αγγειακή διήθηση ή πολλαπλοί όζοι, διαμέτρου <5εκ
sT3	πολλαπλοί όζοι, με έναν ή περισσότερους >5εκ που διηθούν μείζον κλάδο της πυλαίας ή ηπατικής φλέβας
F0	ίνωση σταδίου 0-4
F1	ίνωση σταδίου 5-6
Σταδιοποίηση	
Στάδιο I	sT1 N0 M0
Στάδιο II	sT2 N0 M0
Στάδιο IIIA	sT3 N0 M0
Στάδιο IIIB	οποιοδήποτε sT N1 M0
Στάδιο IV	οποιοδήποτε sT οποιοδήποτε N M1

Η ταξινόμηση Okuda βασίζεται στην έκταση του όγκου και τη λειτουργική ικανότητα του ήπατος. Ήταν ευρέως αποδεκτή κατά το παρελθόν, αλλά θεωρείται πλέον περιορισμένης χρησιμότητας λόγω της έλλειψης στοιχείων σχετικά με τον όγκο.

**Πίνακας 4. Σύστημα σταδιοποίησης κατά Okuda (89)**

Μεταβλητές	Βαθμοί	Σταδιοποίηση
Μέγεθος όγκου		Στάδιο 1: Σκόρ 0
< 50% του ήπατος	0	Στάδιο 2: Σκόρ 1 ή 2
> 50% του ήπατος	1	Στάδιο 3: Σκόρ 3 ή 4
Παρουσία ασκίτη		
Όχι	0	
Ναι	1	
Λευκωματίνη ορού (g/dl)		
≥ 3.0	0	
< 3.0	1	
Χολερυθρίνη ορού (mg/dl)		
< 3.0	0	
> 3.0	1	

Η ταξινόμηση CLIP εισήχθη το 1998 και έχει επικυρωθεί σε προοπτικές μελέτες (102,103). Συνδυάζει τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του όγκου με έναν δείκτη εκτίμησης της βαρύτητας της κίρρωσης, για να καθορίσει ένα προγνωστικό αποτέλεσμα που κυμαίνεται από 0 έως 6.

**Πίνακας 5. Σύστημα σταδιοποίησης CLIP (90)**

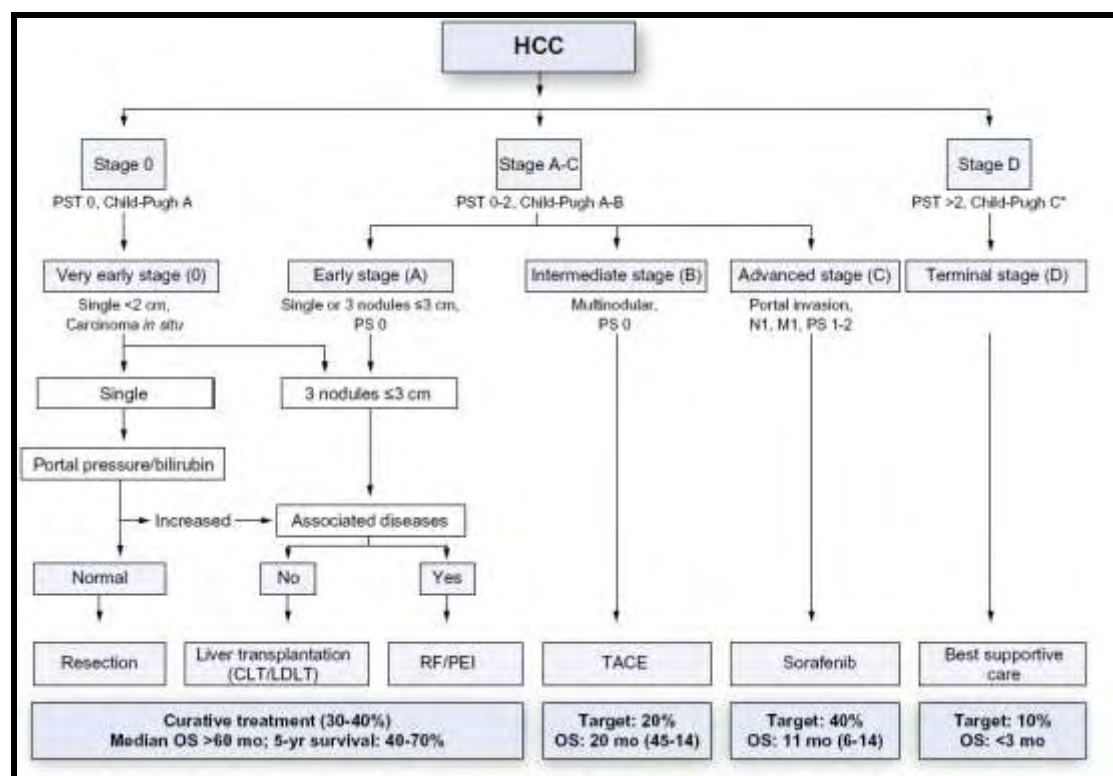
Μεταβλητές	Βαθμοί
Στάδιο Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Μορφολογία όγκου	
Μονήρης όζος και έκταση σε $\leq 50\%$ του ήπατος	0
Πολλαπλοί όζοι και έκταση σε $\leq 50\%$ του ήπατος	1
Μαζικό και έκταση σε $>50\%$ του ήπατος	2
AFP (ng/ml)	
< 400	0
> 400	1
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	
Όχι	0
Ναι	1

Το σύστημα Gretch προορίζεται να διακρίνει τους ασθενείς με σχετικά μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης (κατάλληλοι για επιθετικές θεραπείες) από αυτούς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης (για τους οποίους η θεραπεία θα είναι μάταια) (94).

Το σύστημα CUP1 είναι το αποτέλεσμα της προσπάθειας για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης ασθενών της Νοτιοανατολικής Ασίας όπου κυριαρχεί το ΗΚΚ που σχετίζεται με τη χρόνια ηπατίτιδα Β (95).

Το σύστημα BCLC εισήχθει το 1999 και από τότε έχει υποστεί αρκετές αναθεωρήσεις. Είναι βασισμένο στα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση πολλών τυχαιοποιημένων μελετών από ειδικούς του χώρου. Το κύριο πλεονέκτημα του συστήματος BCLC είναι ότι συνδέει το στάδιο με τις θεραπευτικές επιλογές και δίνει μια εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης η οποία βασίζεται σε δημοσιευμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε διάφορες θεραπείες. Προτείνεται ως το σύστημα εκλογής για τους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ από διάφορες αρχές, μεταξύ των οποίων η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης Νοσημάτων του Ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD), η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (American Gastroenterology Association) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver -EASL) (13). Η τελευταία αναθεώρηση του συστήματος παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (13):

### Σχεδιάγραμμα 3. Σταδιοποίηση κατά το σύστημα BCLC, 2012.



Πηγή: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.

- Ασθενείς σταδίου BCLC 0 (πολύ πρώιμο) είναι αυτοί με μονήρες ΗΚΚ διαμέτρου  $\leq 2$ εκ, στάδιο Child-Pugh A και απουσία συμπτωμάτων. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μικρή πιθανότητα μικροσκοπικής διασποράς του όγκου, ως εκ τούτου επιθετική θεραπεία μπορεί να αφαιρέσει πλήρως τον όγκο.
- Ασθενείς σταδίου BCLC A (πρώιμο) είναι αυτοί με μονήρες ΗΚΚ ή έως τρεις εστίες διαμέτρου  $\leq 3$ εκ, στάδιο Child-Pugh A ή B και απουσία συμπτωμάτων. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να διερευνηθούν τα ενδεχόμενα

θεραπείας με μεταμόσχευση ή διαδερμική θεραπεία. Εάν δε χορηγηθεί θεραπεία, έχουν μέσο όρο επιβίωσης έως τρία έτη (42).

- Ασθενείς σταδίου BCLC B (ενδιάμεσο) είναι αυτοί με πολυεστιακό ΗΚΚ, χωρίς εξωηπατική επέκταση, στάδιο Child-Pugh A ή B και απουσία συμπτωμάτων. Καταλληλότερη θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση είναι ο ενδαρτηριακός χημειομβολισμός. Η αναμενόμενη μέση επιβίωση χωρίς θεραπεία υπολογίζεται στους 16 μήνες (42) .
- Ασθενείς σταδίου BCLC C (προχωρημένο) παρουσιάζουν εξωηπατική προσβολή, συμπτώματα αλλαγής των λειτουργικών συνηθειών του σώματος (constitution symptoms), διήθηση της πυλαίας και είναι σταδίου Child-Pugh A ή B. Σε αυτούς τους ασθενείς η μόνη θεραπεία που δείχνει αποτελεσματικότητα είναι η συστηματική χημειοθεραπεία (sorafenib). Χωρίς θεραπεία αυτοί οι ασθενείς έχουν μέση επιβίωση περίπου 8 μήνες (42).
- Ασθενείς σταδίου BCLC D (τελικό στάδιο) είναι σταδίου Child-Pugh C και έχουν σοβαρή συμπτωματολογία. Σε αυτούς τους ασθενείς συστήνεται μόνο υποστηρικτική θεραπεία, καθώς ο μέσος χρόνος επιβίωσης δεν ξεπερνά τους 3 μήνες (42).

Θα πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι αυτός ο αλγόριθμός δεν είναι απόλυτος. Κάθε ασθενής, ανάλογα με τα ιδιαίτερά του χαρακτηριστικά, μπορεί να αλλάξει θεραπεία από το πρώιμο στάδιο σε μεταγενέστερο (ενδιάμεσο ή προχωρημένο), εφόσον η προτεινόμενη θεραπεία στο στάδιο που αντιστοιχεί δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί για κάποιους λόγους.



## Κεφάλαιο 3. Θεραπεία ΗΚΚ (εκτός του χημειοεμβολισμού)

### 3.1. Εισαγωγή

Ιστορικά, η διάγνωση του ΗΚΚ γινόταν σχεδόν πάντα σε προχωρημένη νόσο, όταν οι ασθενείς ήταν συμπτωματικοί και παρουσιάζονταν με ποικίλου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια. Σε αυτό το στάδιο, ουσιαστικά καμιά θεραπεία δεν είχε πιθανότητα να αποβεί αποτελεσματική ή να βελτιώσει την επιβίωση. Επιπλέον, η νοσηρότητα που συνδέονταν με τη θεραπεία (η οποία περιοριζόταν συνήθως σε χειρουργική εκτομή ή συστηματική χημειοθεραπεία) κυμαίνονταν σε υψηλά επίπεδα. Σήμερα πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο, όταν η ηπατική λειτουργία διατηρείται και δεν υπάρχουν συμπτώματα σχετιζόμενα με τον καρκίνο. Επιπλέον υπάρχουν πολλές δραστικές διαθέσιμες θεραπείες. Ωστόσο, προκειμένου να επιτευχθούν τα καλύτερα αποτελέσματα, απαιτείται προσεκτική επιλογή των υποψηφίων για κάθε θεραπευτική επιλογή και εφαρμογή της από έμπειρους ιατρούς.

Σε γενικές γραμμές, η προτεινόμενη θεραπεία στους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ περιγράφεται στην ταξινόμηση BCLC. Ωστόσο αυτή η σταδιοποίηση δεν περιλαμβάνει όλες τις πιθανές εκδοχές που προκύπτουν στην κλινική πράξη. Ως εκ τούτου, για κάθε μεμονωμένο ασθενή, η απόφαση για την πιο ενδεδειγμένη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται σε κέντρα αναφοράς, από διεπιστημονικές ομάδες απαρτιζόμενες από ηπατολόγους, παθολόγους, ακτινολόγους, χειρουργούς

### **3.2. Χειρουργική εκτομή**

#### **Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς**

Αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς χωρίς κίρρωση (5% των ασθενών στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και 40% στην Ασία), καθώς η ελεύθερη νόσου πενταετής επιβίωση φτάνει το 60-65% (104-108). Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε μεγάλες ηπατεκτομές, με χαμηλά ποσοστά μείζονων επιπλοκών. Η προεγχειρητική εκτίμηση περιλαμβάνει απεικονιστικό έλεγχο

- για την εκτίμηση του όγκου (μέγεθος, σχέση με τα αγγεία, παρουσία θρόμβου στην πυλαία φλέβα)
- τον υπολογισμό του όγκου του εναπομέναντος φυσιολογικού παρεγχύματος μετά την επέμβαση και
- την ανάδειξη πιθανής εξωηπατικής συμμετοχής

Ανατομική εκτομή, δηλαδή εκτομή en block του τμήματος του ήπατος όπου εντοπίζεται ο όγκος και αιματώνεται από ένα κλάδο της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής αρτηρίας, θεωρείται η καταλληλότερη μέθοδος, αφού σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με την απλή ογκεκτομή (13,107,109)).

Σε περιπτώσεις που ο όγκος του εναπομέναντος φυσιολογικού παρεγχύματος μετά την επέμβαση αναμένεται να είναι <25%, ο προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας αποτελεί μια επιλογή (109).

Επί υποτροπής του ΗΚΚ, η πρωταρχική θεραπεία είναι και πάλι χειρουργική, εφόσον βέβαια μπορούν να επιτευχθούν υγιή όρια εκτομής. Σε περίπτωση μη εγχειρήσιμης

υποτροπής, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση (με στόχο πλήρους θεραπείας) και το χημειοεμβολισμό (ως ανακουφιστική θεραπεία). Σε περίπτωση δε εξωηπατικής ανεγχείρητης υποτροπής, μια πιθανή επιλογή θα μπορούσε να είναι η χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας (sorafenib), αν και δεν έχει επικυρωθεί για αυτήν την ένδειξη (110,111).

#### Σε κίρρωτικούς ασθενείς

Σε ασθενείς με κίρρωση η εγχειρητική προσέγγιση συνιστάται σε ασθενείς σταδίου BCLC 0 ή A, χωρίς κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση ή αύξηση της χολερυθρίνης (42-44). Μελέτες έχουν δείξει ότι τα φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης και η απουσία κλινικώς σημαντικής πυλαίας υπέρτασης, όπως αυτή μετράται με καθετηριασμό της πυλαίας φλέβας (hepatic vein pressure gradient < 10 mmHg) είναι οι καλύτεροι θετικοί προγνωστικοί παράγοντες μετά ηπατεκτομή, με σχεδόν μηδενισμό του κινδύνου μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας (42). Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να επιτύχουν 5ετή επιβίωση μεγαλύτερη του 70% (42). Αντιθέτως, η πλειοψηφία των ασθενών με σημαντικού βαθμού πυλαία υπέρταση θα παρουσιάσουν μετεγχειρητικά ρήξη της αντιρρόπησης (συνήθως ασκίτη) με 5ετή επιβίωση μικρότερη του 50%. Τέλος η 5ετής επιβίωση των ασθενών που έχουν και τους δυο δείκτες αρνητικούς (πυλαία υπέρταση και υψηλή χολερυθρίνη) είναι μικρότερη του 30%, ανεξαρτήτως του σταδίου Child. Επομένως η μέτρηση της πίεσης στην πυλαία είναι σημείο κλειδί στην αξιολόγηση των υποψηφίων για ηπατεκτομή. Προφανώς, εάν η γαστροσκόπηση αναδείξει κιρσούς ή η διουρητική αγωγή είναι απαραίτητη για τον έλεγχο του ασκίτη, η πυλαία υπέρταση είναι ήδη

σοβαρή και ο καθετηριασμός δεν είναι απαραίτητος. Κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση μπορεί επίσης να πιθανολογηθεί εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι κάτω των  $100,000/\text{mm}^3$  με σημαντική σπληνομεγαλία (42). Ιδιαίτερα για ασθενείς σταδίου BCLC 0 η χειρουργική θεραπεία συνιστάται εφόσον υπάρχουν αντενδείξεις για μεταμόσχευση και η διαδερμική θεραπεία δεν είναι εφικτή (RF). Η αγγειογραφία με πράσινο της ινδοκυανίνης (indocyanine green angiography- ICG) στα 15 λεπτά έχει βρεθεί χρήσιμη στην πρόγνωση ασφαλούς ορίου ηπατεκτομής. Οι φυσιολογικές τιμές κυμαίνονται από 3.5% έως 10.6%. Τα περισσότερα κέντρα θεωρούν ότι μια τιμή >14%-17% αποκλείει μεγάλη ηπατεκτομή (109).

Η ανατομική εκτομή και σε αυτήν την περίπτωση προτιμάται από την απλή ογκεκτομή (13,42). Σε κάποιες θέσεις εφαρμόζεται και η λαπαροσκοπική εκτομή (εξωφυτικοί ή υποκάψιοι όζοι, όζοι στα τμήματα II, III ή IVb και περιφερικοί στα τμήματα V και VI. Ο προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας δε συνίσταται (13).

Η θνησιμότητα της χειρουργικής επέμβασης υπολογίζεται στο 2-3% (13). Οι επιπλοκές της ηπατεκτομής περιλαμβάνουν την ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, την αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα, την ατελεκτασία, την πλευριτική συλλογή, τον ασκίτη, τη μόλυνση του τραύματος, το υποδιαφραγματικό απόστημα και την ηπατική ανεπάρκεια (17). Η θνησιμότητα μετά την ηπατεκτομή είναι συνήθως αποτέλεσμα της ηπατικής ανεπάρκειας, προκαλούμενη άμεσα από την εκτεταμένη εκτομή ή έμμεσα από φλεγμονώδεις επιπλοκές.

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, λόγω του κινδύνου τοπικής υποτροπής ιδιαίτερα κατά τα πρώτα 2 χρόνια μετά την εγχείρηση (έως 65%), πρέπει να βρίσκονται σε συχνή παρακολούθηση (44).

### **Συμπληρωματική θεραπεία εκτός της εκτομής**

Μετά την εκτομή το ποσοστό υποτροπής φτάνει έως το 80% στην πενταετία, συμπεριλαμβανομένης τόσο της υποτροπής λόγω διασποράς όσο και τους *de novo* όγκους. Το μεγαλύτερο μέρος των υποτροπών συμβαίνει τα δύο πρώτα χρόνια μετά την επέμβαση. Διάφορες στρατηγικές έχουν δοκιμαστεί για την αποφυγή των υποτροπών, όπως ο προεπεμβατικός χημειοεμβολισμός, η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η χορήγηση ρετινοειδών ή ιντερφερόνης (13). Η χειρουργική επέμβαση διάσωσης μετά από μείωση του σταδίου του όγκου είναι μια νέα αντίληψη, με την πρόθεση της θεραπείας των προχωρημένων και ανεγχείρητων ΗΚΚ. Οι λόγοι για τους οποίους το ΗΚΚ είναι αρχικά ανεγχείρητο αλλά γίνεται εγχειρήσιμο μετά μείωση του σταδίου, είναι η εξαφάνιση ορισμένων οζιδίων και φλεβικών θρόμβων, η συρρίκνωση των μεγάλων ΗΚΚ και η υπερτροφία του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος. Ωστόσο, είναι ακόμα άγνωστο ποια μέθοδος είναι πιο αποτελεσματική.

Επί παρουσίας δε υποτροπής, πολύπλευρη θεραπεία περιλαμβάνουσα χημειοεμβολισμό, διαδερμική θεραπεία και νέα επέμβαση μπορεί να οδηγήσει σε παράταση της επιβίωσης, με πενταετή επιβίωση περίπου 20% (108,111). Σύμφωνα πάντως με τις διεθνείς οδηγίες, σε περίπτωση υποτροπής, συνιστάται

επανασταδιοποίηση του ασθενούς σύμφωνα με τα κριτήρια BCLC και ανάλογη θεραπεία (13).

### **3.3. Μεταμόσχευση**

#### Σε μη κιρρωτικούς ασθενείς

Σε μη κιρρωτικούς ασθενείς (περίπου το 10% των περιπτώσεων), όπου η διάγνωση γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, η χειρουργική εκτομή είναι η πιο ενδεδειγμένη μέθοδος θεραπείας, εφόσον είναι εφικτό. Παρόλα αυτά, σε επιλεγμένους ασθενείς, η μεταμόσχευση μπορεί να αποτελεί μια σε περίπτωση μονήρους ενδοηπατικής υποτροπής χωρίς σημεία διήθησης μεγάλων αγγείων ή εξωηπατική νόσο (116).

#### Σε κιρρωτικούς ασθενείς

Το 1996, μετά από ανασκόπηση 48 μεταμοσχευθέντων ασθενών, οι Mazzaferro και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με μονοεστιακό ΗΚΚ διαμέτρου  $\leq 5$  εκ ή έως και 3 εστίες διαμέτρου  $\leq 3$  εκ η καθεμία, χωρίς διήθηση αγγείων ή λεμφαδένων, παρουσίασαν τετραετή επιβίωση 75% και τετραετή ελεύθερη υποτροπών επιβίωση 83% (κριτήρια του Μιλάνο) (112). Τα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης σήμερα δέχονται αυτά τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών για μεταμόσχευση. Τα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα αναφέρουν πενταετή επιβίωση 80% και πενταετή ελεύθερη υποτροπών επιβίωση 88%.

Πρόσφατη μελέτη των Mazzaferro και συν. ανέδειξε ότι τα κριτήρια αυτά αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα μετά τη μεταμόσχευση (113).

Από την άλλη, ο Yao και συν. από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας στο Σαν Φρανσίσκο συνέστησαν διεύρυνση των κριτηρίων του Μιλάνο (University of California, San Francisco-UCSF κριτήρια) ώστε να περιλαμβάνουν:

α) εστία διαμέτρου μικρότερης ή ίσης των 6.5 εκ ή

β) τρεις ή περισσότερες εστίες διαμέτρου έως 4.5 εκ η καθεμιά και με συνολική διάμετρο όγκου έως 8εκ (114).

Αυτά τα κριτήρια επιτρέπουν σε ένα επιπλέον ποσοστό 23% των ασθενών να οδηγηθούν σε μεταμόσχευση. Οι μελετητές παρουσίασαν μια σειρά 23 μεταμοσχευθέντων με αυτά τα κριτήρια ασθενών, όπου ανέφεραν τετραετή ελεύθερη υποτροπών επιβίωση 90%, εύρημα που δε διαφέρει στατιστικά σημαντικά από τα ποσοστά που αναφέρονται σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς σε πιο πρώιμα στάδια του όγκου (115). Έτσι έχει προταθεί μια μετριοπαθής επέκταση των πιθανών υποψηφίων για μεταμόσχευση, εκτός των κριτηρίων του Μιλάνου (116).

Η περι-εγχειρητική θνησιμότητα της μεταμόσχευσης υπολογίζεται στο 3% και η ετήσια <10% (13). Άλλες πιθανές επιπλοκές της μεταμόσχευσης είναι η διαφυγή χολής, η στένωση των χοληφόρων, η θρόμβωση/στένωση της ηπατικής αρτηρίας ή της πυλαίας φλέβας, η χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος, η υποτροπή της νόσου, οι λοιμώξεις, η ανάπτυξη νεοεξεργασιών (όπως μετα-μεταμοσχευτική λεμφουπερπλαστική νόσος, καρκίνος δέρματος και σάρκωμα Kaposi) κ. ά. (17).

## **Θεραπεία-γέφυρα πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με κίρρωση**

Λόγω της μεγάλης διαφοράς μεταξύ ζήτησης και προσφοράς, πολλοί δυνητικοί δικαιούχοι είτε αποβιώνουν πριν το όργανο να είναι διαθέσιμο είτε αποκλείονται από τη λίστα μεταμόσχευσης λόγω της εξέλιξης του όγκου. Το ποσοστό αποκλεισμού μπορεί να είναι έως 25% με 37,8% μέσα σε 12 μήνες (117). Για την αντιμετώπιση αυτών των προβλημάτων, διάφορες θεραπείες, όπως χημειοεμβολισμός, τοπική διαδερμική θεραπεία ή και τα δύο έχουν εφαρμοστεί. Ο στόχος αυτών των θεραπειών είναι η επιβράδυνση της εξέλιξη του όγκου, η μείωση της διάδοση καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της ηπατεκτομής και η μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικής υποτροπής. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συναίνεση για τη βέλτιστη θεραπεία γεφύρωσης πριν από τη μεταμόσχευση, προτείνεται ωστόσο εάν ο χρόνος αναμονής στη λίστα μεταμόσχευσης υπολογίζεται μεγαλύτερος των 6 μηνών (13,118).

### **3.4. Συστηματική χημειοθεραπεία**

#### Σε μη κίρρωτικούς ασθενείς

Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ, αποτελεί σε μερικές περιπτώσεις τη μόνη θεραπευτική επιλογή σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Αν και το ΗΚΚ δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στη χορήγηση χημειοθεραπείας, πρωτόκολλα με τη χρήση παραγόντων όπως η 5-φθοριοουρακίλη, η επιρουβικίνη ή η αδριαμυκίνη σε συνδυασμό με πλατίνα, φαίνεται να έχουν



αποτελεσματικότητα (αντικειμενική αποτελεσματικότητα OR στο 20-30% των ασθενών) (119). Επίσης ο πιθανός ρόλος του sorafenib θα πρέπει να διερευνηθεί.

#### Σε κίρρωτικούς ασθενείς

Σύμφωνα με την ταξινόμηση BCLC, η συστηματική χημειοθεραπεία με έναν αναστολέα πολλαπλών κινασών (sorafenib) θεωρείται η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ΗΚΚ προχωρημένου σταδίου (13). Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες, αυτός ο παράγων με τόσο αντι-πολλαπλασιαστικές όσο και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες, έχει οδηγήσει σε αύξηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών, συγκρινόμενος με θεραπεία πλασέμπο (120,121). Η αύξηση της επιβίωσης δε συνοδευόταν από απεικονιστική μεταβολή με βάση τα κριτήρια RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), ως εκ τούτου απουσία απεικονιστικής βελτίωσης δε σημαίνει απουσία αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Σήμερα, δεν υπάρχουν ακόμα διεθνείς οδηγίες για τον τρόπο απεικονιστικής εκτίμησης του αποτελέσματος μετά θεραπεία με sorafenib ή άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (122). Προκαταρκτικά αποτελέσματα από υπό εξέλιξη μελέτες σημειώνουν έναν υποσχόμενο ρόλο των τεχνικών λειτουργικής απεικόνισης, ειδικότερα της Υπολογιστικής/Μαγνητικής τομογραφίας αιμάτωσης (perfusion-CT/MRI) ή της Μαγνητικής Τομογραφίας διάχυσης (diffusion-MRI) (122). Επίσης δεν έχει καθοριστεί το χρονικό διάστημα χορήγησης αυτού του παράγοντα. Στις έως τώρα μελέτες η θεραπεία συνεχίστηκε μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων από τον ασθενή και όχι μέχρι την ανάδειξη αύξησης του όγκου απεικονιστικά (122).

Άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι η οκτρεοτίδη, η ιντερφερόνη, η ταμοξιφαίνη ή η αντιανδρογονική θεραπεία, αλλά κανένα δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση (123-128).

### **3.5. Διαδερμικές Θεραπείες**

Οι διαδερμικές θεραπείες αποτελούν την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς πολύ πρώιμου ή πρώιμου σταδίου κατά BCLC, που δεν είναι κατάλληλοι για εκτομή ή μεταμόσχευση. Η καταστροφή των κυττάρων του όγκου μπορεί να επιτευχθεί με την έγχυση χημικών ουσιών (αιθανόλη, οξικό οξύ) ή με τη μετατροπή της θερμοκρασίας (ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα, κρυοπηξία).

#### **3.5.1. Διαδερμική έγχυση αλκοόλης (Percutaneous ethanol injection-PEI)**

Η διαδερμική έγχυση αλκοόλης είναι η πιο παλιά διαδερμική θεραπεία. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για μικρούς όγκους και έχει χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Επιτυγχάνει νέκρωση στο 90% -100% των ΗΚΚ<2 εκ. αλλά το ποσοστό νέκρωσης μειώνεται στο 70% στους όγκους μεταξύ 2 και 3 εκατοστών και στο 50% στους όγκους μεταξύ 3 και 5 εκ (129). Η έγχυση αλκοόλης απαιτεί επαναλαμβανόμενες συνεδρίες και σπανίως επιτυγχάνει πλήρη νέκρωση όγκων >3εκ. διότι η ουσία δεν μπορεί να πρόσβαση σε ολόκληρο τον όγκο, πιθανώς λόγω της παρουσίας διαφραγματίων. Επί του παρόντος

η διαδερμική έγχυση αλκοόλης προτείνεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις πολύ πρώιμου ΗΚΚ, όπου το χειρουργείο δεν είναι εφικτό λόγω αυξημένων επιπέδων χολερυθρίνης ή πυλαίας υπέρτασης και ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός (RF) δεν επιτρέπεται λόγω μη καλής θέσης του όγκου (περιχολοκυστικές εστίες ή κοντά στην ηπατική πύλη) (13,129).

### **3.5.2. Διαδερμικός καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες** (Radiofrequency ablation-RF)

Στόχος του θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες είναι η πρόκληση θερμικής βλάβης μέσω της εναπόθεσης ενέργειας. Δημιουργείται ένα κλειστό κύκλωμα που περιλαμβάνει τον ασθενή, την γεννήτρια, το ηλεκτρόδιο και το αυτοκόλλητο γείωσης. Στο σώμα του ασθενούς δημιουργείται ηλεκτρικό πεδίο, με έντονη αναταραχή των ιόντων του στόχου που περιβάλλει το ηλεκτρόδιο, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας τριβής γύρω από το ηλεκτρόδιο. Σε θερμοκρασίες άνω των 60°C γύρω από το ηλεκτρόδιο επιτυγχάνεται πηκτική νέκρωση μέσα στον όγκο και στο παρακείμενο ηπατικό παρέγχυμα.

Ο διαδερμικός καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες προτείνεται σε ασθενείς σταδίου πολύ πρώιμου ή πρώιμου σταδίου κατά BCLC. Ιδανικοί είναι οι όγκοι μικρότεροι των 2εκ. που δεν είναι σε υποκάψια, περιχολοκυστική ή περιαγγειακή θέση (130-143). Έτσι, όγκοι με υποκάψια εντόπιση ή πλησίον της χοληδόχου κύστης όπου το RF συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείζονων επιπλοκών και ατελή καυτηριασμό είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται χειρουργικά (13). Στους

ασθενείς σταδίου BCLC 0, το ποσοστό πλήρους νέκρωσης φτάνει το 97%, με πενταετή επιβίωση στο 68%. Για αυτό το λόγο σε αυτούς τους όγκους προτιμάται από ορισμένους μελετητές η διαδερμική τεχνική έναντι της χειρουργικής εκτομής (εφόσον δεν υπάρχει δυνατότητα μεταμόσχευσης), αφού μελέτες έχουν καταλήξει ότι και οι δύο μέθοδοι έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα (133,134).

Πέντε τυχαιοποιημένες μελέτες και δύο μετα-αναλύσεις που σύγκριναν τα αποτελέσματα της εφαρμογής θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες και της διαδερμικής έγχυσης αλκοόλης σε ασθενείς σταδίου BCLC A κατέληξαν ότι το RF είναι πιο αποτελεσματικό, οδηγώντας σε καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου (144-150). Επιπλέον, δύο μελέτες μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσαν ότι ο θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες οδηγεί σε καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με τη διαδερμική έγχυση αιθανόλης, ιδιαίτερα για όγκους μεγαλύτερους των 2 εκατοστών, καθιστώντας έτσι τον μέθοδο εκλογής σε αυτούς τους ασθενείς (151,152). Επομένως, παραμένει ένα ερωτηματικό εάν το RF μπορεί να ανταγωνιστεί τη χειρουργική εκτομή ως θεραπεία πρώτης εκλογής, όχι μόνο σε ασθενείς με πολύ πρώιμο ΗΚΚ αλλά και σε ασθενείς με μονήρη όζο μεγαλύτερο των 2 εκατοστών. Επειδή σε όγκους >5εκ η αποτελεσματικότητα της μεθόδου μειώνεται, δε συνιστάται (13).

Μείζονες επιπλοκές μετά RF όπως έντονο κοιλιακό άλγος, εμφύτευση νεοπλασματικών κυττάρων, ηπατικό απόστημα, διάτρηση εντέρου, υπεζωκοτική συλλογή και ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως 6% των ασθενών (129). Η θνησιμότητα της μεθόδου φτάνει έως 0.3% (129).

Η εκτίμηση του αποτελέσματος πρέπει να γίνεται ένα μήνα μετά τη συνεδρία με δυναμική Υπολογιστική ή Μαγνητική Τομογραφία. Δεν έχει καταγραφεί σαφές πλεονέκτημα υπέρ της μίας εκ των δύο μεθόδων (129). Μετά νέκρωση του όγκου συνιστάται απεικόνιση κάθε 3-4 μήνες και μετά πάροδο 2 ετών χωρίς υποτροπή, αυτό το μεσοδιάστημα θα πρέπει να αυξάνεται (129).

Συνοψίζοντας,

*το RF συνιστάται για πολυεστιακό ΗΚΚ με μέχρι τρεις εστίες διαμέτρου  $\leq 3$ εκ και για μονήρη εστία  $\leq 5$ εκ σε ασθενείς που δεν μπορούν να κάνουν εκτομή ή μεταμόσχευση, με καλή ηπατική λειτουργία (Child-Pugh A ή B) και απουσία συμπτωμάτων (BCLC Stage A–B (13,129).*

### **3.5.3. Διαδερμικός καυτηριασμός με μικροκύματα (Microwave ablation-MWA)**

Ο καυτηριασμός με μικροκύματα (MW) αναδύεται ως μια αξιόλογη εναλλακτική επιλογή έναντι του RF, καθώς επιτυγχάνει υψηλότερες θερμοκρασίες εντός του όγκου, ταχύτερο καυτηριασμό και ικανότητα θεραπείας μεγαλύτερων όγκων. Το πλεονέκτημα του καυτηριασμού με μικροκύματα είναι ότι το αποτέλεσμα της θεραπείας επηρεάζεται λιγότερο από τα αγγεία που βρίσκονται εγγύς του όγκου (153,154). Μέχρι τώρα μόνο μια μελέτη συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του καυτηριασμού με μικροκύματα με το RF, χωρίς ωστόσο να αναδείξει στατιστικά σημαντικά διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων (155).

#### **3.5.4. Κρυοπηξία (Cryoablation), Καυτηριασμός με ανάστροφη πολικότητα (Irreversible Electroporation-IRE)**

Άλλες μέθοδοι διαδερμικής θεραπείας του ΗΚΚ, που βρίσκονται υπό μελέτη είναι η κρυοπηξία και ο καυτηριασμός με ανάστροφη πολικότητα (156-158). Στην κρυοπηξία η καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων επιτυγχάνεται με θερμοκρασίες -40 °C ή μικρότερες, ενώ με τη δεύτερη μέθοδο προκαλείται μη αναστρέψιμη διάσπαση της βασικής μεμβράνης του κυττάρου αλλάζοντας το διαμεμβρανικό δυναμικό, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο (156-158).

*L*

## Κεφάλαιο 4. Χημειοεμβολισμός

### 4.1. Εισαγωγή

Η εφαρμογή του διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού (Transcatheter arterial chemoembolization-TACE) στηρίζεται στο γεγονός ότι περίπου το 90% της αιμάτωσης του όγκου γίνεται από την ηπατική αρτηρία, ενώ η αιμάτωση του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος γίνεται από την πυλαία φλέβα. Σκοπός της μεθόδου είναι η συγκέντρωση υψηλής ποσότητας χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στα καρκινικά κύτταρα, η παραμονή του στον όγκο για περισσότερο χρόνο και η ελάττωση της συστηματικής τοξικότητας. Έτσι, ο συνδυασμός της υψηλής συγκέντρωσης χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και της ισχαιμίας βοηθά στη νέκρωση του όγκου. Έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στον όγκο μπορεί να είναι 10–100 φορές υψηλότερη απ’ ότι μετά τη συστηματική χημειοθεραπεία. Δεδομένου ότι ο εμβολισμός ελαττώνει τη ροή του αίματος στον όγκο, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα παραμένουν σε επαφή με τα καρκινικά κύτταρα για περισσότερο χρόνο. Αυτό οφείλεται στο ότι η ισχαιμία διαταράσσει της αντλίες της κυτταρικής μεμβράνης στα καρκινικά κύτταρα, προκαλώντας μεγαλύτερη απορρόφηση των χημειοθεραπευτικών από αυτά και μικρότερη απέκκριση (159).

Η μέθοδος πρωτοεφαρμόστηκε το 1974 από τον Doyon και τους συνεργάτες του για τη θεραπεία ασθενών με ανεγχείρητο ΗΚΚ και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για τα περισσότερα ανεγχείρητα ΗΚΚ στην Ιαπωνία, με τη χρήση τεμαχιδίων σπόγγων

ζελατίνης και χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (160,161). Στα μέσα της δεκαετίας του '90 εισήχθει και η λιπιοδόλη, προκειμένου να αυξηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

#### **4.2. Μέθοδοι**

Υπάρχουν τουλάχιστον 3 είδη μεθόδων

1. Ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός TACE (Transarterial chemoembolization)
2. Ενδαρτηριακός εμβολισμός TAE (Transarterial embolization)
3. Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία TAC (Transarterial chemotherapy)

Ο ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) περιλαμβάνει χορήγηση χημειοθεραπευτικών, με ή χωρίς λιπιοδόλη, στην ηπατική αρτηρία, ακολουθούμενη από χορήγηση εμβολικών παραγόντων. Στη βιβλιογραφία ο χημειοεμβολισμός με λιπιοδόλη αναφέρεται πλέον ως κλασσική μέθοδος χημειοεμβολισμού (conventional TACE-cTACE). Η νέα, πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι ο χημειοεμβολισμός με έγχυση εμβολόσφαιρων δοξουβικίνης (Drug eluting Beads-DC Beads).

Ο ενδαρτηριακός εμβολισμός (TAE) περιλαμβάνει μόνο τη χορήγηση εμβολικών παραγόντων, η οποία μπορεί να προηγηθεί της χορήγησης λιπιοδόλης, χωρίς τη χρήση χημειοθεραπευτικού παράγοντα.



Η ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία (TAC) περιλαμβάνει τη χορήγηση μόνο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων μέσω καθετήρα στην ηπατική αρτηρία.

#### **4.3. Κριτήρια επιλογής ασθενών**

Σύμφωνα με τα κριτήρια BCLC, ιδανικοί ασθενείς για χημειοεμβολισμό είναι ασθενείς με νόσο ενδιάμεσου σταδίου B, δηλαδή ασθενείς με σχετικά διατηρημένη ηπατική λειτουργία (στάδιο κατά Child-Pugh A-B), απουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με τη νεοεξεργασία, πολυεστιακό όγκο και χωρίς σημεία αγγειακής διήθησης ή εξωηπατικής νόσου (13). Η σύσταση για χημειοεμβολισμό στο στάδιο αυτό προκύπτει από την αποδεδειγμένα καλύτερη επιβίωση των ασθενών αυτού του σταδίου που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό σε σύγκριση με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα ή τη μη βέλτιστη θεραπεία (13). Έχει υποστηριχθεί ωστόσο ότι, αν και η μέθοδος βελτιώνει την επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς ως σύνολο, η αποτελεσματικότητα για κάθε μεμονωμένο περιστατικό διαφέρει (161-163). Ο κίνδυνος για παράδειγμα των επιπλοκών μπορεί να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που απαιτείται μη εκλεκτικός χημειοεμβολισμός ή έχουν δυσμενή αγγειακή ανατομία ή φτωχότερη ηπατική λειτουργία. Επομένως

*ο κλασσικός χημειοεμβολισμός (cTACE) είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για μονήρεις όγκους  $\geq 8\text{εκ}$  ή πολυεστιακούς ( $>3$  εστιών), σε ασθενείς χωρίς εξωηπατική νόσο με διατηρημένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh A και B) και απουσία συμπτωμάτων (ECOG 0–2, BCLC B (13)).*

*Ο χημειοεμβολισμός με DC beads μπορεί επίσης να αποτελεί μια επιλογή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πιο επιβαρυσμένη ηπατική νόσο (Child Pugh B, ECOG 2, BCLC C,*

προσβολή και των δύο λοβών ή υποτροπή της νόσου) ή ασθενείς με ήπιου-μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (129).

#### **4.4. Χημειοθεραπευτικά φάρμακα**

Το είδος των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στο χημειοεμβολισμό διαφέρει στις διάφορες μελέτες. Σύμφωνα με τη μελέτη ανασκόπησης των Marelli και συν. (όπου μελετήθηκαν 52 άρθρα πάνω στο θέμα), μονοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε σε 39 (75%), διπλή θεραπεία σε 8 (15%) και τριπλή θεραπεία σε 3 (6%) μελέτες (164). Η συχνότερα χρησιμοποιούμενη χημειοθεραπευτική ουσία είναι η δοξορουβικίνη, ενώ ο συνδυασμός σισπλατίνης, δοξορουβικίνης και μιτομυκίνης είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος συνδυασμός χημειοθεραπευτικών ουσιών (165).

Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να δείξουν ουσιαστικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ της δοξορουβικίνης και της σισπλατίνης ή της επιρουβικίνης (166-168). Επίσης, δεν έχει βρεθεί ουσιαστική διαφορά μεταξύ της σισπλατίνης και του συνδυασμού σισπλατίνης- επιρουβικίνης (169). Μόνο μια μελέτη έδειξε ότι η σισπλατίνη ήταν καλύτερη από τη δοξορουβικίνη, αν και η καλύτερη επιβίωση με το πρώτο φάρμακο θα μπορούσε να οφείλεται στις περισσότερες συνεδρίες χημειοεμβολισμού της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών και στις λιγότερες επιπλοκές που προκαλεί αυτός ο παράγοντας (170). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα για την ανωτερότητα κάποιου χημειοθεραπευτικού παράγοντα ή της μονοθεραπείας έναντι της συνδυασμένης χημειοθεραπείας.

Η δόση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων επίσης ποικίλλει. Σε κάποιες μελέτες η δόση είναι σταθερή, ενώ σε άλλες υπολογίζεται αναλόγως της επιφάνειας σώματος, της έκτασης του όγκου, του σωματικού βάρους του ασθενούς ή των επιπέδων της χολερυθρίνης. Η μέση δόση για κάθε συνεδρία της δοξορουβικίνης, σισπλατίνης και επιρουβικίνης υπολογίζεται σε 50mg (20-50mg), 92mg (10-120mg) και 50mg (40-100mg) αντίστοιχα (164). Οι Lu και συν. μελέτησαν δύο ομάδες ασθενών: στη μία ομάδα οι ασθενείς έλαβαν κλασσική δόση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (10 mg μιτομυκίνη C, 300 mg σισπλατίνη και 40 mg επιρουβικίνη), ενώ στη δεύτερη ομάδα έλαβαν χαμηλή δόση ανάλογα με το μέγεθος του όγκου (2–4 mg μιτομυκίνη C εάν η διάμετρος του όγκου ήταν <5εκ, 4–6 mg μιτομυκίνη C και 10 mg επιρουβικίνη εάν η διάμετρος του όγκου ήταν 5 έως 8εκ και 6–8 mg μιτομυκίνη C και 10 mg επιρουβικίνη και 100 mg σισπλατίνη εάν ήταν >8εκ). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, αλλά σημειώθηκε αυξημένο ποσοστό ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας στην ομάδα με την υψηλότερη δόση (171).

#### **4.5. Λιπιοδόλη**

Η λιπιοδόλη είναι ένα ελαιώδες σκιαγραφικό μέσο, το οποίο εγχέόμενο στην ηπατική αρτηρία παραμένει επιλεκτικά σε νεοπλασματικούς όζους για μερικές εβδομάδες ή μήνες, αφενός λόγω της αρτηριακής υπεραγγείωσης και αφετέρου λόγω της απουσίας κυττάρων Kupffer εντός του όγκου (172). Έτσι, χρησιμεύει ως

μέσο για τη μεταφορά και καθήλωση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στο εσωτερικό του όγκου.

Ένα σημαντικό πρόβλημα της χρήσης της λιπιοδόλης είναι ο τρόπος συνδυασμού της με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (τα οποία είναι σκευάσματα με βάση το νερό) σε μια σταθερή σύνθεση που να δύναται να παραδώσει τα φάρμακα με αργό ρυθμό. Μια μελέτη από τους Kobayashi και συν. έδειξε ότι τρεις διαφορετικές μορφές επιβουβικίνης με λιπιοδόλη δεν προκάλεσαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος της επιρουβικίνης μετά την έγχυση (173). Μια άλλη μελέτη ωστόσο δεν εντόπισε διαφορές από την άποψη των φαρμακοκινητικών παραμέτρων ή της τοξικότητας κατά την ενδαρτηριακή χορήγηση δοξορουβικίνης, με ή χωρίς λιπιοδόλη (174). Επιπλέον, φαρμακοκινητική μελέτη από τους Dodds και συν. έδειξε ότι έγχυση ενός γαλακτώματος επιρουβικίνης-λιπιοδόλης μέσω της ηπατικής αρτηρίας είχε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της ενδοφλέβιας χορήγησης επιρουβικίνης (175).

Η μέση χρησιμοποιούμενη δόση της λιπιοδόλης είναι 10 mg (εύρος 2-25 mg) (164). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένη αποτελεσματικότητα μετά χημειοεμβολισμό με υψηλή δόση λιπιοδόλης (>20 mg) σε σύγκριση με μια χαμηλή δόση (5-15 mg) (176). Ωστόσο, η ομάδα με την υψηλή δόση είχε πολύ καλύτερη επιβίωση μόνο στο στάδιο Child A, γεγονός που δείχνει ότι η επίδραση της λιπιοδόλης μπορεί να σχετίζεται όχι μόνο με το μέγεθος του όγκου, αλλά και με τη βαρύτητα της υποκείμενης ηπατικής νόσου. Αντίθετα, σε μια μελέτη από τους Matsuo και συν. διαπιστώθηκε ότι η νέκρωση των όγκων μεγιστοποιούνταν όταν ο όγκος της λιπιοδόλης (σε ml) ήταν μεγαλύτερος από τη διάμετρο του όγκου (σε

εκατοστά) για όγκους μικρότερους από 5εκ, αλλά λίγο λιγότερος από τη διάμετρο του όγκου (σε εκατοστά) σε περιπτώσεις όγκων μεγαλύτερων από 5εκ (177). Κατέληξαν ότι η δόση της λιπιοδόλης πρέπει να είναι ~5 mL εάν η διάμετρος του όγκου είναι μικρότερη των 5εκ, ενώ η μέγιστη δόση θα πρέπει να είναι 10mL εάν ο όγκος έχει διάμετρο > 5εκ. (177). Κάποιοι επίσης προτείνουν τον καθορισμό της δόσης της λιπιοδόλης με βάση το πρότυπο της αιματικής παροχής του ΗΚΚ (178). Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα που να δείχνουν ότι η λιπιοδόλη είναι ικανή να απελευθερώνει αργά τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες εντός του όγκου (129).

#### **4.6. Εμβολικοί παράγοντες**

Οξεία απόφραξη της ηπατικής αρτηρίας οδηγεί σε ισχαιμική νέκρωση των ηπατοκυτταρικών όζων, αφού έχουν κυρίαρχη αρτηριακή παροχή, σε αντίθεση με το λοιπό φυσιολογικό ήπαρ που αιματώνεται κυρίως από την πυλαία φλέβα.

Υπάρχουν διάφοροι εμβολικοί παράγοντες. Οι πλέον χρησιμοποιούμενοι είναι οι σπόγγοι ζελατίνης, οι οποίοι προκαλούν προσωρινή απόφραξη των αρτηριών, με επανασηραγγοποίηση του αυλού εντός δύο εβδομάδων (164). Υπάρχουν διάφορες μορφές σπόγγων ζελατίνης: τεμαχίδια (1-2χιλ. διάμετρος), κύβοι (1-2χιλ.), σβόλοι, σκόνη, θραύσματα και ταινίες. Κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες προκαλεί εμβολισμό σε διαφορετικά επίπεδα στο αρτηριακό σύστημα, ανάλογα με τη μέση τους

διάμετρο.

Η σκόνη σπόγγων ζελατίνης χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για να προσεγγίσει τα

μικρότερα αγγεία προκειμένου να επιτευχθεί περισσότερο περιφερικός εμβολισμός, αλλά βρέθηκε ότι είναι επιβλαβής για το φυσιολογικό ηπατικό ιστό, με πρόκληση στενώσεων και κύστεων των χοληφόρων (179,180). Έτσι η χρήση της έχει εγκαταλειφθεί.

Τα μεταλλικά ελάσματα είναι λειτουργικά ισοδύναμα με χειρουργική απολίνωση, αποφράσσοντας αρτηρίες μικρού και μεσαίου μεγέθους (1810).

Τα αποικοδομήσιμα άμυλο μικροσφαιρίδια (DSM) αναπτύχθηκαν προκειμένου να παρέχουν παροδική απόφραξη των μικρών αρτηριών (1821,183). Στην πραγματικότητα μπορούν να φτάσουν στο αρτηρίδιο/τριχοειδικό επίπεδο όπου εναποτίθενται, αλλά η διάρκεια της απόφραξης περιορίζεται στα 80 λεπτά (184,185).

Αντίθετα, τα σωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης (PVA) μπορούν να προκαλέσουν περιφερικό εμβολισμό λόγω του μικρού τους μεγέθους (50-250  $\mu\text{m}$  διάμετρος) με μόνιμη ή ημι-μόνιμη απόφραξη (163). Έχουν χρησιμοποιηθεί ως εμβολικός παράγων δεύτερης γραμμής, προκειμένου να αποφράξουν τα παράπλευρα αγγεία που δημιουργούνται μετά από επαναλαμβανόμενους εμβολισμούς με άλλους παράγοντες. Μια πρόσφατη συγκριτική μελέτη από τους Brown και συν δεν έδειξε διαφορές στην επιβίωση των ασθενών μεταξύ TACE με σωματίδια σπόγγων ζελατίνης ( $n = 41$ ) και TACE με σωματίδια PVA ( $N = 40$ ) (186).

Οι εμβολόσφαιρες (embospheres) (100-700  $\mu\text{m}$ ) είναι μικροσφαιρίδια τρισακρυλικής ζελατίνης που είναι σε θέση να διεισδύουν βαθύτερα και να εμβολίζουν μικρότερα και περισσότερο περιφερικά αγγεία από ότι τα PVA

σωματίδια. Αυτά τα χαρακτηριστικά συνδέονται με τη λεία και υδρόφιλη εξωτερική τους επιφάνεια και την ικανότητα παραμόρφωσης, που οδηγούν σε χαμηλότερο ποσοστό απόφραξης του καθετήρα και περισσότερο περιφερική διείσδυση σε μικρά αγγεία (187). Δεν υπάρχει προς το παρόν ομοφωνία σχετικά με το ποιος είναι ο αποτελεσματικότερος εμβολικός παράγοντας.

Τέλος, ένα νέο πολλά υποσχόμενο σύστημα χημειοεμβολισμού αποτελούν οι εμβολόσφαιρες δοξορουβικίνης (Drug eluting Bead-DC Bead). Αποτελούνται από σφαιρίδια πολυβινυλικής αλκοόλης (500 - 700  $\mu\text{m}$ ) εμποτισμένα με δοξορουβικίνη και έχουν σχεδιαστεί για να απελευθερώνουν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα με αργό ρυθμό. Οι εμβολόσφαιρες αυτές φαίνεται ότι μειώνουν σημαντικά την ποσότητα του χημειοθεραπευτικού παράγοντα που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία σε σύγκριση με τα διαλύματα λιπιδόλης, αυξάνοντας σημαντικά την τοπική συγκέντρωση του φαρμάκου και την αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού.

Πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο χημειοεμβολισμός με μικροσφαιρίδια είναι μια πολύτιμη εναλλακτική λύση της λιπιδόλης, καθώς είναι καλύτερα ανεκτός από τον ασθενή, με μειωμένη τοξικότητα στο ήπαρ και μειωμένη συχνότητα παρενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση δοξορουβικίνης (188). Επίσης η μέθοδος βελτίωσε σταστικά σημαντικά την αντικειμενική απάντηση σε ασθενείς σταδίου Child-Pugh B και νόσο και στους δύο λοβούς ( $P = 0,038$ ) (188).

#### **4.7. Έγχυση-χρονικά δεδομένα**

Η μέθοδος χορήγησης όλων αυτών των παραγόντων είναι επίσης ποικίλλη. Οι περισσότεροι επεμβατικοί ακτινολόγοι εγχύουν καταρχήν το μείγμα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και της λιπιοδόλης (κατά ώσεις) και στη συνέχεια εγχέεται ο εμβολικός παράγων μέχρι να αναδειχθεί παλινδρόμηση ή στασιμότητα του σκιαγραφικού στην ηπατική αρτηρία (164). Άλλοι εγχύουν πρώτα το ήμισυ από ένα μείγμα σισπλατίνης και λιπιοδόλης, στη συνέχεια μόνο σισπλατίνη με ένα αυτόματο σύστημα έγχυσης για πάνω από 20 λεπτά, και τέλος το υπόλοιπο μισό από το μίγμα (164). Ορισμένοι ερευνητές ανάμειξαν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και τα σωματίδια εμβολισμού άμεσα πριν την έγχυση, με ή χωρίς λιπιοδόλη (6%), ή έγινε έγχυση πρώτα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και στη συνέχεια της λιπιοδόλης και των σωματιδίων εμβολισμού (3%) (164). Τέλος κάποιοι χορήγησαν τους εμβολικούς παράγοντες πριν από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, αλλά αυτό δεν ήταν τόσο αποτελεσματικό (189).

Τα έως τώρα στοιχεία ωστόσο δείχνουν ότι τα εμβολικά υλικά πρέπει να χορηγούνται μετά την έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή/και λιπιοδόλης στην ηπατική αρτηρία, διότι μπορούν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της μεθόδου, μειώνοντας παράλληλα τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας, αφού μπλοκάρουν την αγγείωση του όγκου και περιορίζουν την έκπλυση των φαρμάκων (129). Το βέλτιστο χρονικό διάστημα μεταξύ της ενδαρτηριακής χημειοθεραπείας και του εμβολισμού δεν έχει συστηματικά διερευνηθεί. Είναι γνωστό ότι από τη μια πλευρά η υποξία μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αυξάνει την αντίσταση στους περισσότερους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Από την άλλη, ο



άμεσος εμβολισμός μπορεί να περιορίσει τη διαφυγή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στη συστηματική κυκλοφορία και να περιορίσει το χρόνο δράσης της χημειοθεραπείας προκειμένου να επιτύχει τη μέγιστη κυτταροτοξικότητα. Επομένως, μπορεί να είναι προτιμότερο να υπάρχει καθυστέρηση μεταξύ της χορήγησης της χημειοθεραπείας και του εμβολισμού (164).

#### **4.8. Όγκος του εμβολισθέντος παρεγχύματος**

Η εκλεκτικότητα του καθετηριασμού καθορίζει τον όγκο του εμβολισθέντος ηπατικού παρεγχύματος. Σε περιπτώσεις μονήρους εστίας ή προσβάσιμων με μικροκαθετήρα πολυεστιακών ΗΚΚ επιτελείται εκλεκτικός ή υπερεκλεκτικός χημειοεμβολισμός, αλλά σε περίπτωση πολυεστιακού ΗΚΚ σε έναν ηπατικό λοβό απαιτείται λοβώδης χημειοεμβολισμός (164). Πάντως υπάρχουν αυξανόμενες αποδείξεις ότι ο εκλεκτικός εμβολισμός επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα και ελαττώνει τη δόση του χορηγούμενου φαρμάκου και τον αριθμό των συνεδριών που απαιτούνται προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης νέκρωση (164).

#### **4.9. Συχνότητα συνεδριών**

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο χημειοεμβολισμός επιτυγχάνει μέγιστη ανταπόκριση του όγκου και μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση, όταν επαναλαμβάνεται πολλές φορές (164,192-194). Επαναλαμβανόμενοι ωστόσο κύκλοι συνεδριών σχετίζονται

με αύξηση των παρενεργειών και ηπατική βλάβη, εμποδίζοντας ενδεχομένως το πιθανό περαιτέρω πλεονέκτημα της επιβίωσης (195).

Η επανάληψη των συνεδριών μπορεί να πραγματοποιείται είτε σε τακτά χρονικά διαστήματα, είτε με βάση την ανταπόκριση του όγκου (“on demand”), δηλαδή σε περίπτωση μη πλήρους απόκρισης σε προηγούμενη συνεδρία ή εικόνα υποτροπής. Δεν υπάρχουν επαρκώς εδραιωμένα στοιχεία που να αποδεικνύουν σημαντική υπεροχή της μιας ή της άλλης θεραπευτικής στρατηγικής, αλλά η επανάληψη των συνεδριών επί τη βάση της απόκρισης του όγκου και την ανοχή του ασθενούς φαίνεται να είναι η πιο λογική και αποτελεσματική διαδικασία, δεδομένου ότι μειώνει τον βαθμό βλάβης του ήπατος και των επιπλοκών και επιτρέπει σωστή επιλογή των ασθενών πριν κάθε συνεδρία (164).

Προς το παρόν δεν έχουν καθοριστεί συστάσεις σχετικά με τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων συνεδριών πριν από τη μετάβαση σε μια εναλλακτική αγωγή ή τον τερματισμό των θεραπευτικών μεθόδων. Αυτό το ζήτημα έχει μεγάλη σημασία, λόγω της διαθεσιμότητας των εναλλακτικών θεραπειών, όπως ο ραδιοεμβολισμός και η χορήγηση χημειοθεραπείας (sorafenib). Μια πρόσφατη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των επαναλαμβανόμενων συνεδριών χημειοεμβολισμού “on demand” κατέληξε ότι πλήρης νέκρωση παρουσίασε το 48%, 52% και 55% των ασθενών μετά τον πρώτο, δεύτερο και τρίτο χημειοεμβολισμό αντιστοίχως, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης (194).

#### **4.10. Αντιβιοτικά**

Η προ-επεμβατική χορήγηση αντιβιοτικών έχει στόχο την αποτροπή αποικισμού του νεκρωτικού όγκου από βακτηρίδια, δεδομένου ότι μια φλεγμονώδης επιπλοκή, αν και σπάνια, μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία, με υψηλή θνησιμότητα στους κιρρωτικούς ασθενείς. Έτσι χρησιμοποιούνται διάφορα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, τα οποία χορηγούνται λίγες ώρες πριν την επεμβατική διαδικασία και συνεχίζονται για 3-7 ημέρες. Μια αναδρομική μελέτη 37 ερευνών κατέληξε ότι σήψη παρουσιάστηκε σε ένα πολύ μικρό ποσοστό των ασθενών (164). Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, θεωρείται ότι η χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης δεν είναι απαραίτητη ως ρουτίνα, προτείνεται ωστόσο σε ασθενείς με περιορισμένη ηπατική λειτουργία (Child C) μετά σφινκτηροτομή ή χολο-εντερική αναστόμωση (129).

#### **4.11. Ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός έναντι ενδαρτηριακού εμβολισμού**

Στον ενδαρτηριακό εμβολισμό (transcatheter arterial embolization – TAE) χορηγείται μέσω καθετήρα ενδαρτηριακά εμβολικό υλικό (π.χ. Gelfoam, PVA) με σκοπό τη διακοπή, είτε προσωρινή είτε μόνιμη, της αιματικής ροής στα τροφοφόρα αγγεία του όγκου. Η προκαλούμενη ισχαιμία από τον εμβολισμό οδηγεί σε νέκρωση του όγκου, ωστόσο μπορεί να αποτελέσει και αιτία έκφρασης του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) που προάγει την αγγειογένεση και συνεπώς την αύξηση του όγκου (196). Έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις σχετικά με το αν στον κλασσικό χημειοεμβολισμό η τοπική δράση του χημειοθεραπευτικού

ή η ισχαιμία ασκεί μεγαλύτερη θεραπευτική δράση στον ΗΚΚ. Η αξία του εμβολισμού (έναντι υποστηρικτικής θεραπείας) στον ΗΚΚ είναι αποδεδειγμένη, αλλά η σημασία της προσθήκης χημειοθεραπευτικού έχει αμφισβητηθεί (197-199). Η μετα-ανάλυση των Marelli και συν δεν έδειξε υπεροχή του χημειοεμβολισμού έναντι του εμβολισμού (164). Ωστόσο, προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010 η οποία συγκρίνει την ανταπόκριση του όγκου μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό με σωματίδια που εκλύουν δοξορουβικίνη (Dc Beads ) και ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΤΑΕ, δείχνει υπεροχή του χημειοεμβολισμού έναντι του ΤΑΕ στην ανταπόκριση του όγκου (πλήρης ανταπόκριση στο 26,8% στην ομάδα του χημειοεμβολισμού έναντι 14% στην ομάδα του ΤΑΕ) και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για την εξέλιξη της νόσου (DEB-TACE: 42.4 εβδομάδες, ΤΑΕ: 36.2 εβδομάδες) (200).

#### **4.12. Συμπληρωματική θεραπεία μετά το χημειοεμβολισμό**

Η υποτροπή μετά χημειοεμβολισμό χαρακτηρίζεται από αύξηση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), ενώ φαίνεται ότι ο χημειοεμβολισμός, ως ισχαιμικός παράγον, επίσης προάγει την έκφρασή του. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός του χημειοεμβολισμού με συστηματική χημειοθεραπεία (sorafenib) αποτελεί μια λογική προσέγγιση. Το θέμα είναι στην παρούσα φάση αντικείμενο ενεργών ερευνών (13,129,201).

#### **4.13. Αποτελεσματικότητα**

Η αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορους τρόπους: από ακτινολογική σκοπιά (απεικονιστική μεταβολή), ογκολογική σκοπιά (επιβίωση, χρονικό διάστημα ελεύθερο νόσου και ποιότητα ζωής του ασθενούς) και από τη σκοπιά του ασθενούς.

##### **I. Επιβίωση**

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού στη θεραπεία του ανεγχείτητου ΗΚΚ. Η πρώτη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2002 από τους Llovet και συν, όπου αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P=0,009$ ) στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό (αλλά και σε απλό εμβολισμό) και αυτών που έλαβαν την καλύτερη δυνατή υποστηρικτική αγωγή (202). Μια ακόμα μελέτη των Lo και συν, επίσης επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα (203). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό (ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, στάδιο Okuda I ή II) είχαν επιβίωση στο 1, 2 και 3 έτη 57%, 31% και 26% αντίστοιχα, έναντι της ομάδας ελέγχου που παρουσίασε αντίστοιχα ποσοστά 32%, 11% και 3% ( $P=0,0002$ ). Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών πραγματοποιήθηκε το 2006 από τους Takayasu και συν (8510 ασθενείς), όπου πραγματοποιήθηκε χημειοεμβολισμός με λιπιδόλη και σωματίδια σπόγγων ζελατίνης. Η συνολική επιβίωση των ασθενών, ανεξαρτήτως σταδίου Child Pugh, στο έτος, στα 3, 5 και 7 έτη ήταν 82%, 47%, 26% και 16% αντίστοιχα, με μέση επιβίωση τους 34 μήνες (204). Άλλες μελέτες στη συνέχεια επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού έναντι της υποστηρικτικής ή μη

βέλτιστης θεραπείας (164). Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς με ΗΚΚ ενδιάμεσου σταδίου υπολογίζεται στους 16 μήνες, ενώ με την εφαρμογή χημειοεμβολισμών στους 26 (42).

## **II. Ποιότητα Ζωής**

Η ποιότητα ζωής αποτελεί σημαντικό παράγοντα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανακουφιστική θεραπεία. Ακόμα κι αν υπάρχουν καθιερωμένα συστήματα εκτίμησης της ποιότητας ζωής, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει συστηματικά αυτόν τον παράγοντα.

## **III. AFP**

Οι Riaz και συν έδειξαν ότι η μέτρηση των επιπέδων της AFP μετά τοπική θεραπεία είναι ένας χρήσιμος δείκτης της νέκρωσης του όγκου και τελικά της επιβίωσης (205). Επιπλέον, εάν μετά τοπική θεραπεία (και μείωση των επιπέδων της AFP) παρατηρηθεί νέα αύξηση, επιβάλλεται απεικόνιση προκειμένου να ανιχνευθεί υποτροπή ή νέος όγκος (42).

## **IV. Νέκρωση του όγκου**

Η βιβλιογραφία αναφέρει ποσοστά ιστοπαθολογικής νέκρωσης του όγκου σε ποσοστό από 26 έως 83%. Αυτή η μεγάλη διακύμανση οφείλεται στη διαφορετική μεθοδολογία κάθε κέντρου και στην ετερογένεια των συμπεριλαμβανόμενων ασθενών (164).

## V. Απεικονιστική μεταβολή

Παρά το γεγονός ότι η συνολική και η ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι οι κύριοι στόχοι του χημειοεμβολισμού στο ΗΚΚ, η εκτίμηση του τοπικού αποτελέσματος είναι ιδιαίτερα σημαντική, προκειμένου να είναι εφικτή η σύγκριση μεταξύ των διαφόρων μεθόδων.

Η απεικονιστική μεταβολή αξιολογείται αντικειμενικά με βάση συγκεκριμένα συστήματα: το σύστημα RECIST (206) (το οποίο στη συνέχεια αναθεωρήθηκε ως modified RECIST) και το EASL (49).

Σύμφωνα με τα **κριτήρια RECIST**, οι νεοπλασματικές εστίες κατηγοριοποιούνται ως εξής:

α) μετρήσιμες εστίες (εστίες που μπορούν με ακρίβεια να μετρηθούν τουλάχιστον κατά τη μία τους διάμετρο (μέγιστη διάμετρος  $\geq 10$  mm με ελικοειδή ΥΤ και αποτελούν τις εστίες-στόχους) και

β) μη μετρήσιμες εστίες (μη στόχοι).

Όλες οι μετρούμενες εστίες (μέχρι 5 ανά όργανο) αναγνωρίζονται ως εστίες –στόχοι, καταμετρούνται και μετρούνται οι διαστάσεις τους προ της θεραπείας. Επίσης υπολογίζεται το άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων όλων των εστιών -στόχων. Οι διαστάσεις των υπόλοιπων εστιών–μη στόχων δεν απαιτείται να μετρηθούν, καθώς εκτιμάται κατά την παρακολούθηση μόνο η παρουσία ή απουσία τους. Η ταξινόμηση του αποτελέσματος ως προς τις εστίες-στόχους γίνεται ως εξής:

- Πλήρης ανταπόκριση (complete response-CR): πλήρης εξαφάνιση του όγκου και απουσία εμφάνισης νέου, εύρημα που παρατηρείται σε δύο εξετάσεις με μεσοδιάστημα όχι μικρότερο των 4 εβδομάδων.
- Μερική ανταπόκριση (partial response-PR): 30% ελάττωση του συνολικού φορτίου του όγκου όλων των μετρήσιμων εστιών, εύρημα που παρατηρείται σε δύο εξετάσεις με μεσοδιάστημα όχι μικρότερο των 4 εβδομάδων.
- Σταθερή νόσος (stable disease-SD): δεν πληρεί τα κριτήρια ούτε της πλήρους ούτε της μερικής ανταπόκρισης αλλά ούτε και της προοδευτικής νόσου.
- Προοδευτική νόσος (progressive disease-PD): 20% αύξηση του μεγέθους μιας ή περισσότερων εστιών ή παρουσία νέας εστίας

Η αξιολόγηση των εστιών-μη στόχων βασίζεται στα εξής:

- Πλήρης ανταπόκριση (complete response-CR): πλήρης εξαφάνιση όλων των εστιών-μη στόχων
- Μερική ανταπόκριση (partial response-PR/Σταθερή νόσος και stable disease-SD): παραμονή μιας ή περισσότερων εστιών και/ή παραμονή του καρκινικών δεικτών πάνω από τα φυσιολογικά όρια
- Προοδευτική νόσος (progressive disease -PD): παρουσία μιας ή περισσότερων νέων εστιών ή κατηγορηματική πρόοδος των ήδη υπαρχόντων εστιών

Με βάση τα παραπάνω, η εκτίμηση της καλύτερης απάντησης στη θεραπεία ταξινομείται όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:



**Πίνακας 6. Εκτίμηση της συνολικής αποτελεσματικότητας της θεραπείας, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST**

Αποτέλεσμα στις εστίες-στόχους	Αποτέλεσμα στις εστίες μη στόχους	Παρουσία νέων εστιών	Συνολική αποτελεσματικότητα
CR	CR	ΟΧΙ	CR
CR	PR/SD	ΟΧΙ	PR
PR	CR/PR/SD	ΟΧΙ	PR
SD	CR/PR/SD	ΟΧΙ	SD
PD	Ο,τιδήποτε	ΝΑΙ/ΟΧΙ	PD
Ο,τιδήποτε	PD	ΝΑΙ/ΟΧΙ	PD
Ο,τιδήποτε	Ο,τιδήποτε	ΝΑΙ	PD

\* CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease και PD = progressive disease.

Η διάρκεια της καλύτερης απάντησης μετράται από τη στιγμή που πληρούνται τα κριτήρια για την πλήρη ή τη μερική ανταπόκριση, μέχρι τη στιγμή που υπάρχουν στοιχεία υποτροπής ή προοδευτικής νόσου (με μετρήσεις αναφοράς τις μικρότερες διαστάσεις από την αρχή της θεραπείας). Η διάρκεια της σταθερής νόσου μετράται από την αρχή της θεραπείας μέχρι να πληρούνται τα κριτήρια προοδευτικής νόσου (με μετρήσεις αναφοράς τις μικρότερες διαστάσεις από την αρχή της θεραπείας).

Τα **κριτήρια του EASL** (49) ταξινομούν το αποτέλεσμα της θεραπείας με τον παρακάτω τρόπο:

- Πλήρης ανταπόκριση (complete response-CR): πλήρης εξαφάνιση του όγκου και απουσία εμφάνισης νέου, εύρημα που παρατηρείται σε δύο εξετάσεις με μεσοδιάστημα όχι μικρότερο των 4 εβδομάδων
- Μερική ανταπόκριση (partial response-PR): >50% ελάττωση του συνολικού φορτίου του όγκου όλων των μετρήσιμων εστιών, εύρημα που παρατηρείται σε δύο εξετάσεις με μεσοδιάστημα όχι μικρότερο των 4 εβδομάδων
- Σταθερή νόσος (stable disease-SD): δεν πληρεί τα κριτήρια ούτε της πλήρους ούτε της μερικής ανταπόκρισης, αλλά ούτε και της προοδευτικής νόσου
- Προοδευτική νόσος (progressive disease-PD): >25% αύξηση του μεγέθους μιας ή περισσότερων εστιών ή παρουσία νέας εστίας

Η κύρια διαφορά των κριτηρίων αυτών από τα προηγούμενα είναι ότι δε βασίζονται στη μέτρηση απλώς των διαστάσεων του όγκου προκειμένου να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα, αλλά εκτιμάται ο όγκος του βιώσιμου ιστού της νεοεξεργασίας. Η εκτίμηση της νέκρωσης πρέπει να γίνεται με ελικοειδή Υπολογιστική Τομογραφία ή Μαγνητική Τομογραφία τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τη συνεδρία (49). Μη ενισχυόμενες περιοχές αντιπροσωπεύουν νεκρωμένο όγκο, ενώ ο υπολλειμματικός όγκος παρουσιάζει σκιαγραφική ενίσχυση (49).

Στη συνέχεια, δεδομένου ότι οι μελέτες κατέδειξαν ότι η μέτρηση των διαστάσεων του όγκου μπορεί να είναι παραπλανητική, τα κριτήρια RECIST τροποποιήθηκαν, προκειμένου να συμπεριλάβουν τα μοντέλα σκιαγραφικής ενίσχυσης (207). Στο

τροποποιημένο **σύστημα mRECIST**, όπως και στο RECIST, η τελική αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται συναξιολογώντας τις εστίες στόχους, τις εστίες μη στόχους και τις νέες εστίες. Οι αλλαγές όσον αφορά τις εστίες στόχους περιγράφονται παρακάτω:

- Πλήρης αναπόκριση CR θεωρείται η απουσία αρτηριακής ενίσχυσης σε όλες τις εστίες στόχους
- Μερική ανταπόκριση PR θεωρείται η κατ'ελάχιστον 30% μείωση του αθροίσματος των διαμέτρων των ενεργών εστιών στόχων, με μέτρο αναφοράς το άθροισμα των διαμέτρων των εστιών στόχων στην προ-επεμβατική εξέταση
- Προοδευτική νόσος PD θεωρείται όταν υπάρχει τουλάχιστον 20% αύξηση του αθροίσματος των διαμέτρων των ενεργών εστιών στόχων, με μέτρο αναφοράς το μικρότερο άθροισμα των διαμέτρων των ενεργών εστιών στόχων από την αρχή της θεραπείας
- Σταθερή νόσος SD αποτελεί οποιαδήποτε περίπτωση που δεν είναι ούτε PD ούτε PR.

Η αξιολόγηση των εστιών θα πρέπει να γίνεται στην αρτηριακή φάση. Η απουσία αρτηριακής ενίσχυσης των εστιών μη-στόχων, εκλαμβάνεται ως εξαφάνισή τους. Τέλος, ανίχνευση νέου όζου θα πρέπει να θεωρείται ΗΚΚ εάν έχει διάμετρο τουλάχιστον 1εκ και παρουσιάζει τυπική αιμοδυναμική συμπεριφορά ΗΚΚ στη δυναμική μελέτη με ΥΤ ή ΜΤ. Εστίες με άτυπους χαρακτήρες διαμέτρου >1εκ μπορούν να θεωρηθούν ΗΚΚ εφόσον αναδειχθεί αύξηση των διαστάσεών τους σε επόμενο έλεγχο.

Μια μελέτη έδειξε ότι τα κριτήρια που προβλέπουν αποτελεσματικότερα την επιβίωση των ασθενών μετά χημειοεμβολισμό είναι τα mRECIST και EASL (208).

### Ευρήματα Μαγνητικής Τομογραφίας

Μετά χημειοεμβολισμό οι νεκρωμένες περιοχές παρουσιάζουν χαμηλή ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού (πιθανώς λόγω αφυδάτωσης του όγκου), ενώ στις ακολουθίες T1 προσανατολισμού συνήθως έχουν ανομοιογενώς υψηλή ένταση σήματος λόγω παρουσίας πρωτεϊνικών στοιχείων. Αντίστοιχα, η παρουσία υψηλής έντασης σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού παραπέμπει σε υπολειμματικό όγκο. Ωστόσο, κοκκιωματώδης ιστός με φλεγμονώδη διήθηση, αιμορραγία ή υγρική νέκρωση μπορούν επίσης να απεικονίζονται με υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες (209). Όσον αφορά στην αιμοδυναμική συμπεριφορά, απουσία σκιαγραφικής ενίσχυσης υποδηλώνει νέκρωση του όγκου, ενώ περιοχές ενίσχυσης αντιστοιχούν σε ζωτικό νεοπλασματικό ιστό (209). Βέβαια, η παρουσία περιεστιακού κοκκιωματώδους ιστού ή αρτηριο-πυλαίων αναστομώνσεων προκαλεί επίσης αρτηριακή ενίσχυση στην περιφέρεια του όγκου. Η αξιολόγηση της περιοχής αυτής στις καθυστερημένες λήψεις βοηθούν στη διαφορική διάγνωση των δύο καταστάσεων, καθώς το ΗΚΚ θα έχει χαμηλή ένταση σήματος, λόγω της έκπλυσης του σκιαγραφικού και τις απουσίας φυσιολογικών ηπατοκυττάρων (209,210).

Πλεονέκτημα της Μαγνητικής Τομογραφίας είναι η χρήση της ακολουθίας διάχυσης (Difussion Weighted Imaging–DWI) που απεικονίζει διαταραχή της διάχυσης στον παραμένοντα νεοπλασματικό ιστό (211,212).

### Ευρήματα Υπολογιστικής Τομογραφίας

Σε περιπτώσεις χημειοεμβολισμού με λιπιοδόλη, κατά την απλή σάρωση με ΥΤ, αναγνωρίζεται η καθηλωμένη λιπιοδόλη ως υπέρπυκνο υλικό εντός του όγκου. Η μορφή της καθήλωσης της λιπιοδόλης εξαρτάται από τον τύπο της αιματικής παροχής στον όγκο (60). Στρογγυλό πρότυπο παρουσιάζεται όταν ο αρχικός όγκος σκιαγραφείται έντονα στην αρτηριακή φάση (πρότυπο αρτηριακής αιματικής παροχής). Κουκίδες ή καθόλου κατακράτηση λιπιοδόλης παρατηρείται στα ΗΚΚ που σκιαγραφούνται κυρίως στην πυλαία φάση ή δεν παρουσιάζουν ουσιώδη ενίσχυση, ενώ κυκλωτερές, στικτό ή με σχηματισμό συσσωμάτων πρότυπο εναπόθεσης εμφανίζεται σε μικτή αιμάτωση. Όσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή καθήλωσης λιπιοδόλης στον όγκο τόσο μεγαλύτερη είναι η νέκρωση, ενώ παρουσία ελλείμματος ή έκπλυση της λιπιοδόλης στην περιοχή εμπλουτισμού συνηγορεί υπέρ υπολειμματικού όγκου (213).

Στη συνέχεια, κατά το δυναμικό έλεγχο, παρόμοια της Μαγνητικής Τομογραφίας, ο παραμένον νεοπλασματικός ιστός παρουσιάζει ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση και έκπλυση του σκιαγραφικού στην πυλαία και φλεβική φάση. Έτσι, η απεικόνισή του μπορεί να είναι:

- ισόπυκνος ή υπέρπυκνος στην αρτηριακή και υπόπυκνος στην πυλαία φάση

- ετερογενής πυκνότητα στην αρτηριακή με περιοχές απεμπλουτισμού στην πυλαία φάση
- ισόπυκνος στην αρτηριακή και την πυλαία φάση αλλά υπόπυκνος στη σάρωση χωρίς σκιαγραφικό

Πρέπει να σημειωθεί ότι σφηνοειδής υπέρπυκνη περιοχή στην αρτηριακή φάση, η οποία απεικονίζεται ισόπυκνη στην απλή σάρωση και στην πυλαία φάση δεν είναι συνηγορητική νεοπλασματικού ιστού (60).

Επί παρουσίας υποτροπής, η Υπολογιστική Τομογραφία φαίνεται να έχει επίσης ένα ρόλο προκειμένου να εκτιμηθεί η βέλτιστη συμπληρωματική θεραπεία για τον ασθενή, με την αξιολόγηση της αιματικής παροχής στην περιοχή υποτροπής. Έτσι, όταν η ενίσχυση είναι αρτηριακή ή μικτή συνιστάται χημειοεμβολισμός, ενώ όταν είναι πυλαία ή φτωχή, άλλες μέθοδοι πρέπει να χρησιμοποιηθούν (διαδερμικές θεραπείες) (60).

Έχει βρεθεί ότι η Υπολογιστική και Μαγνητική Τομογραφία έχουν παρόμοια ακρίβεια στην ανίχνευση υπολλειπόμενου όγκου, εκτός ίσως από τις περιπτώσεις χημειοεμβολισμού με λιπιοδόλη, όπου στην Υπολογιστική Τομογραφία, λόγω της υψηλής πυκνότητας της λιπιοδόλης (περίπου 500 HU), μπορεί να μην αναγνωρίζεται σαφώς η πιθανή ενίσχυση και επομένως να υπερεκτιμηθεί το αποτέλεσμα (213,214). Αντίθετα, η Μαγνητική Τομογραφία μπορεί να υπερκεράσει αυτό το πρόβλημα, αφού η λιπιοδόλη δεν προκαλεί τεχνικά σφάλματα, ως εκ τούτου αποτελεί την προτιμότερη μέθοδο απεικόνισης σε αυτούς τους ασθενείς (213,214).

Η απεικονιστική αποτελεσματικότητα, που περιλαμβάνει την πλήρη και μερική νέκρωση του όγκου, υπολογίζεται στη βιβλιογραφία από 15 έως 55% (124).

#### **4.14. Επιπλοκές**

Το σύνδρομο μετά εμβολισμό, που περιλαμβάνει χαμηλή πυρετική κίνηση, ήπιο-μέτριο κοιλιακό άλγος, παροδική αύξηση των τρανσαμινασών, των λευκών και της ΤΚΕ, παρουσιάζεται στο 60-80% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό (164). Δεδομένου ότι είναι αυτοπεριοριζόμενο εντός 3-4 ημερών, απαιτείται μόνο παρακολούθηση του ασθενούς και έλεγχος του πόνου. Ορισμένοι ερευνητές έχουν δείξει ότι η νέκρωση του όγκου είναι η κύρια αιτία του συνδρόμου και κατά συνέπεια αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ άλλοι μελετητές καταλήγουν ότι συνδέεται με βλάβες στο φυσιολογικό ήπαρ παρέγχυμα και αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια του χημειοεμβολισμού (215-219).

Οι σοβαρές παρενέργειες της μεθόδου σχετίζονται κυρίως με την πρόκληση ισχαιμικής βλάβης στο φυσιολογικό ήπαρ, η οποία επιταχύνει ή επιδεινώνει την ηπατική ανεπάρκεια, ιδίως σε κίρρωτικούς ασθενείς προχωρημένων σταδίων Child-Pugh. Επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκε στο 58% των ασθενών σε μια μελέτη, ενώ μια πιο πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι το 20% αναπτύξει οξεία ηπατική ανεπάρκεια μετά τη συνεδρία (220,221). Ωστόσο, στους περισσότερους ασθενείς, η ηπατική λειτουργία επανήλθε στα προ του χημειοεμβολισμού επίπεδα πριν από την επόμενη συνεδρία και μόνο το 3% παρουσίασε μη αναστρέψιμη ηπατική ανεπάρκεια (220,221). Προγνωστικοί παράγοντες ήταν η υψηλή δόση σισπλατίνης, τα αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, η παράταση του χρόνου

προθρομβίνης και η προχωρημένη κίρρωση (221). Οι Chung και συν έδειξαν μη αναστρέψιμη επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε 20 από 351 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό (222). Παράγοντες κινδύνου ήταν τα στάδια Child-Pugh B/C, η θρόμβωση της πυλαίας και ο εμβολισμός με περισσότερα από 20 ml λιπιδόλης (222). Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ηπατική ανεπάρκεια εμφανίζεται στο 7,5% των περιπτώσεων κατά μέσο όρο, με ένα ευρύ φάσμα (μηδέν έως 48.6%) (164).

Ηπατικό και σπληνικό αποστήμα, οξεία χολοκυστίτιδα και νέκρωση ή στένωση των χοληφόρων πόρων έχουν αναφερθεί στο 4.6% των ασθενών (223). Όλοι είχαν επιτυχή διαχείριση χωρίς χειρουργική επέμβαση και χωρίς επιδείνωση της επιβίωσης. Τα αποστήματα είναι αποτέλεσμα αποικισμού του νεκρωτικού όγκου από βακτήρια τα οποία προέρχονται είτε από το έντερο, είτε έχουν εισαχθεί εξωγενώς κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (60% των οργανισμών ήταν Gram θετικά). Οι Song και συν επανεξέτασαν τον κίνδυνο ηπατικού αποστήματος σε 6.255 συνεδρίες χημειοεμβολισμού σε 2.439 ασθενείς και βρήκαν συχνότητα εμφάνισης 1,8% (224).

Τραυματισμός των χοληφόρων παρατηρείται στο 2% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό. Περιλαμβάνουν υποκάψιο χόλωμα (71%), εστιακή στένωση του κοινού ηπατικού χοληδόχου πόρου (17%) και διάχυτη διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων (12%) (164). Το χόλωμα φαίνεται να σχετίζεται με χορήγηση λιπιδόλης και η εστιακή στένωση των μεγάλων χοληφόρων πόρων με χορήγηση σωματίδιων σπόγγων ζελατίνης (164). Έτσι, προσεκτική χρήση και των



δύο παραγόντων, εκτός από την εκλεκτικότητα του εμβολισμού, μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές από τα χοληφόρα.

Αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό λόγω γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους αποτελεί επίσης μια αναγνωρισμένη επιπλοκή. Μια αναδρομική μελέτη με τη συμμετοχή 280 ασθενών, περιγράφει 15 περιπτώσεις (5.3%) με αποδεδειγμένα με ενδοσκόπηση έλκη ή γαστροδωδεκαδακτυλικές διαβρώσεις (225). Πιθανές εξηγήσεις που δόθηκαν από τους συγγραφείς ήταν η αναγωγή εμβολικών σωματιδίων στην δεξιά ή αριστερά γαστρική αρτηρία, η παρουσία ανατομικών παραλλαγών (π.χ. δεξιά γαστρική αρτηρία που βρίσκεται πολύ περιφερικά της ιδίως ηπατικής αρτηρίας ή επικουρική αριστερή γαστρική αρτηρία που εκφύεται από την αριστερή ηπατική αρτηρία) και η ανάπτυξη ελκών λόγω στρες. Μια μελέτη μετα-ανάλυσης με τη συμμετοχή 2.593 ασθενών έδειξε συχνότητα αιμορραγίας γαστεντερικού στο 3% των ασθενών κατά μέσο όρο (διακύμανση 0-22%) σε 23 δοκιμές τη συμμετοχή 2.593 ασθενών. Προφυλακτική γαστροπροστασία μπορεί να είναι ωφέλιμη (164).

Μια άλλη σοβαρή επιπλοκή του χημειοεμβολισμού είναι η νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 140 ασθενείς, οι 12 (8,6%) παρουσίασαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αλλά μόνο οι 4 (2,8%) ανέπτυξαν μόνιμη νεφρική δυσλειτουργία, συχνά σχετιζόμενη με διαβήτη (226). Παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική ανεπάρκεια ήταν ο αριθμός των συνεδριών, η σοβαρότητα της κίρρωσης και η ανάπτυξη σοβαρού συνδρόμου μετα-εμβολισμό (226). Η κίρρωση από μόνη της είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη της νεφρικής δυσλειτουργίας, διότι

χαρακτηρίζεται από περιφερική αγγειοδιαστολή, γεγονός που προκαλεί μειωμένη νεφρική αιμάτωση λόγω της ενεργοποίησης του συστήματος αγγειοσυσπάσης. Η χρήση του σκιαγραφικού μέσου κατά τη διάρκεια του TACE μπορεί να προκαλέσει ή να εντείνει την ενδονεφρική αγγειοσυσπάση και να οδηγήσει σε νεφροπάθεια (227). Νεφρική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να προκληθεί από μεσολαβητές που εκλύονται από νεκρωτικά κύτταρα του όγκου μετά την ισχαιμία που προκαλεί ο χημειοεμβολισμός. Χρήση νεφροτοξικών παράγοντων όπως χημειοθεραπευτικά φάρμακα, ειδικά η σισπλατίνη, μπορεί να διαδραματίσουν επίσης ένα ρόλο. Σαφώς, επαρκής ενυδάτωση, ιδίως όταν χρησιμοποιείται σισπλατίνη και επιλογή των ασθενών με επαρκή νεφρική λειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης > 60 ml / min) είναι απαραίτητη. Εάν η χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης είναι αποτελεσματική μένει να αποδειχθεί.

Η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία, δηλαδή, οι θάνατοι μέσα σε 30 ημέρες από τη συνεδρία, υπολογίστηκε κατά μέσο όρο 2.4% (εύρος μηδέν έως 9.5%), σε μια μετα-ανάλυση με τη συμμετοχή 2.858 ασθενών (164). Τα αίτια του θανάτου, όταν αναφέρονταν, ήταν: οξεία ηπατική ανεπάρκεια (το συνηθέστερο), οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγία από το ανώτερο γαστρεντερικό, ρήξη του όγκου (σε περίπτωση μεγάλων ΗΚΚ) και σήψη.

#### **4.15. Διακαθετηριακός ραδιοεμβολισμός (transarterial radioembolization TARE)**

Ο διακαθετηριακός ραδιοεμβολισμός έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες φάσης II για τοπικά προχωρημένο ΗΚΚ (129). Επομένως απαιτούνται τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να συγκριθεί αυτή η μέθοδος με τον κλασσικό χημειοεμβολισμό καθώς και το χημειοεμβολισμό με DC Beads. Το TARE φαίνεται να είναι ασφαλές σε πιο προχωρημένη νόσο, όπως σε περιπτώσεις θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας και μεγάλους όγκους, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να εδραιωθεί ο ρόλος του (42,129).

#### **4.16. Συνδυασμένη θεραπεία**

Ο συνδυασμός του χημειοεμβολισμού με άλλες θεραπείες δεν έχει εξεταστεί στους θεραπευτικούς αλγόριθμους του ΗΚΚ. Ωστόσο, έχουν γίνει πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις επί του θέματος. Καταρχήν ο χημειοεμβολισμός φαίνεται να προκαλεί μείωση της αντίστασης του όγκου στην αιθανόλη, ενώ προκαλεί συγχρόνως ρήξη των εσωτερικών διαφραγματίων του όγκου, διευκολύνοντας κατά συνέπεια τη διάχυση της αιθανόλης εντός της αλλοίωσης. Επιπλέον μπορεί να μειώσει την έκπλυση της αιθανόλης από τον όγκο, ενισχύοντας την τοξική της επίδραση (129).

Όσον αφορά στο RF, η ικανότητά του να κάψει πλήρως τον όγκο εξαρτάται από τη θέση του. Ιστολογικές μελέτες σε δείγματα ήπατος ασθενών που υποβλήθηκαν σε RF ως θεραπεία-γέφυρα πριν από τη μεταμόσχευση, έδειξαν ότι η παρουσία μεγάλων (>3χιλ) αγγείων που εφάπτονται της βλάβης οδηγεί σε μια μείωση του ποσοστού της πλήρους νέκρωσης του όγκου περίπου 50% λόγω της απώλειας

θερμότητας (162). Επομένως, ο εμβολισμός των τροφοφόρων αγγείων του όγκου μπορεί να μειώσει τις απώλειες θερμότητας, ενισχύοντας τη δράση του RF(124). Συνδυασμός χημειοεμβολισμού και κατόπιν RF έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες (228-231).

Τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με χημειοεμβολισμό και διαδερμική εκτομή (PEI ή RFA) σε ασθενείς με είτε μικρά (<3 εκ) είτε μεγάλα ΗΚΚ (>3 εκ) βελτίωσε την ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία, αλλά όχι τη συνολική επιβίωση (229-232). Μία συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε τελικά μία σημαντική μείωση στη θνησιμότητα ευνοώντας τη συνδυασμένη θεραπεία (TACE+PEI/RF) έναντι της μεμονωμένης θεραπείας (TACE ή PEI ή RF) σε ασθενείς με είτε μικρούς (<3 εκ) είτε μεγάλους όζους ΗΚΚ (> 3 εκ) (233). Επομένως, η συνδυασμένη θεραπεία TACE+PEI/RF μπορεί να αποτελεί μια επιλογή σε ασθενείς με μονήρη εστία διαμέτρου 3 έως 8εκ με καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh A/ B, BCLC A–C, ECOG 0–2) (129).

Με την εισαγωγή του sorafenib ως θεραπεία εκλογής σε προχωρημένο στάδιο ΗΚΚ, μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη προκειμένου να ερευνηθούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των RF/PEI, TACE ή TARE σε συνδυασμό με sorafenib. Τα προκαταρκτικά δεδομένα από μία μελέτη φάσης II σε 37 ασθενείς με μη εξαιρέσιμα ΗΚΚ που αντιμετωπίστηκαν με TARE ακολουθούμενο συστηματική χημειοθεραπεία έδειξε έλεγχο της νόσου (disease control rate) στους 27, με μέση επιβίωση 47 εβδομάδων (234). Μια ακόμα μελέτη για το συνδυασμό του sorafenib με TACE είναι επίσης σε εξέλιξη. Προκαταρκτικά αποτελέσματα (φάση II) σε 63 ασθενείς με

ανεγχείρητο ΗΚΚ, έδειξαν ότι η θεραπεία αυτή είναι ασφαλής και καλά ανεκτή (235).

## Κεφάλαιο 5. Ειδικό μέρος

### 5.1. Εισαγωγή

Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος αποτελούν περίπου το 3.5-4% των πρωτοεμφανισθέντων νεοεξεργασιών παγκοσμίως, με περισσότερα από 550.000 άτομα να προσβάλλονται ανά έτος (18,19). Το ΗΚΚ αποτελεί περίπου το 90% των νεοεξεργασιών του ήπατος, αποτελώντας την τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενου με καρκίνο στους άντρες και την έκτη στις γυναίκες (13,20). Στην Ελλάδα, στοιχεία από το HEPNET-GREECE Study Group αναδεικνύουν συχνότητα ΗΚΚ 20% και 10% αντίστοιχα σε μη αντιρροπούμενη και αντιρροπούμενη κίρρωση σχετιζόμενη με χρόνια ηπατίτιδα Β και μικρότερη από 4% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση. Για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C το ποσοστό είναι μικρότερο (1.4%) (31-33). Ειδικότερα στη Θεσσαλία, η συχνότητα της χρόνιας ηπατίτιδας Β βρέθηκε 4,26% (διακύμανση 3.6–5.2%) στο γενικό πληθυσμό, ενώ το ποσοστό ανίχνευσης της χρόνιας ηπατίτιδας C βρέθηκε 0.34% στις ίδιες περιοχές (236,237).

Οι κυριότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η χρόνια ηπατίτιδα Β και C, καθώς και η κατανάλωση αλκοόλ. Αυτό εξηγεί την ιδιαίτερη γεωγραφική κατανομή του ΗΚΚ στην Ανατολική Ευρώπη και στο τμήμα της Αφρικής νότια της Ερήμου Σαχάρα, όπου αυτές οι φλεγμονές είναι ενδημικές (9,17-20,32). Στη Θεσσαλία, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ΗΚΚ οφείλεται κυρίως στη χρόνια ηπατίτιδα Β και δευτερευόντως στην κατάχρηση αλκοόλ (33).

Γενικά, η πρόγνωση του ΗΚΚ δεν είναι ευνοϊκή, λόγω της απουσίας συμπτωμάτων στο πρώιμο στάδιο, της επιθετικότητας της νόσου, της συνυπάρχουσας διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, της μειωμένης διαθεσιμότητας των πιθανών θεραπευτικών επιλογών (79,80). Από την άλλη, οι συμπτωματικοί ασθενείς συνήθως έχουν προχωρημένη νόσο, με αποτέλεσμα την αδυναμία ή αναποτελεσματικότητα θεραπευτικών προσεγγίσεων (238,239).

Προς το παρόν, η χειρουργική εκτομή και η μεταμόσχευση αποτελούν τις μόνες θεραπευτικές μεθόδους σε ασθενείς με πρώιμο ή πολύ πρώιμο ΗΚΚ σύμφωνα με τα κριτήρια του συστήματος σταδιοποίησης BCLC (13). Παρόλα αυτά, τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου δεν έχουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα, αφού μόνο ένα μικρό ποσοστό των ΗΚΚ ανιχνεύεται στα αρχικά στάδια και από αυτούς μόνο μια μειονότητα επιδέχεται πιθανώς ιάσιμη θεραπεία (79,80). Ως αποτέλεσμα, η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται με ανεγχείρητο ΗΚΚ σε ενδιάμεσο στάδιο BCLC Β. Σε αυτούς τους ασθενείς ο διαδερμικός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) συστήνεται ως θεραπεία εκλογής από την Αμερικανική Εταιρεία μελέτης νοσημάτων του ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD), την Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (American Gastroenterology

Association) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία μελέτης του ήπατος (European Association for the Study of the Liver -EASL) (13,42-44). Η μέθοδος αυτή φαίνεται να είναι αποτελεσματική στην αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου BCLC B με καλή ηπατική λειτουργία ( σταδίου A κατά Child-Pugh), αυξάνοντας τη διετή επιβίωση (OR στο 35% των ασθενών) συγκριτικά με την υποστηρικτική θεραπεία ή τη συστηματική χημειοθεραπεία (240-242). Ωστόσο, καθώς δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις της αποτελεσματικότητάς της σε ασθενείς σταδίου B κατά Child-Pugh. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται εξατομικευμένη λήψη αποφάσεων από διεπιστημονικές ομάδες (240-242). Επιπρόσθετα, έχουν ανακύψει πολλές αβεβαιότητες και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού, όπως το φορτίο του όγκου, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, οι χρησιμοποιούμενοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και η δοσολογία τους, η χρήση ή όχι λιπιδοδόλης, η χρήση και ο τύπος των εμβολικών παραγόντων και η συχνότητα των συνεδριών του χημειοεμβολισμού.

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί καταρχήν η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του διαδερμικού ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού (TACE) σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, στα πλαίσια της κλινική πράξης. Επιπρόσθετα, αναλύεται η επιβίωση των ασθενών και οι δυνητικοί παράγοντες που την επηρεάζουν επί συνόλου πληθυσμού Ελλήνων ασθενών πασχόντων από ανεγχείρητο ΗΚΚ.



## **5.2. Υλικό -μέθοδος**

### **1. Ασθενείς**

Η μελέτη αυτή διεξήχθη κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιούνιο του 2003 έως και τον Σεπτέμβριο του 2010. Συμπεριλήφθησαν ασθενείς με κίρρωση και ΗΚΚ, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για χειρουργική εκτομή ή μεταμόσχευση σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης BCLC, καθώς και ασθενείς ακατάλληλοι για άλλες διαδερμικές θεραπείες. Η πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης αφορούσε ασθενείς σταδίου Β κατά BCLC (53/71; 74.6%). Οι υπόλοιποι ασθενείς ήταν σταδίου Α κατά BCLC με εστία ΗΚΚ (12/71; 16.9 %), που αν και λόγω μεγέθους, πληρούσαν τα κριτήρια για χειρουργική εκτομή, υπήρχε υψηλό-αποτρεπτικό περιεγχειρητικό ρίσκο ή η νεοεξεργασία βρισκόταν σε τοποθεσία υψηλού κινδύνου για θερμοκαυτηριασμό (για παράδειγμα στο θόλο ή στην πύλη του ήπατος). Επίσης συμπεριλήφθησαν 2 ασθενείς σταδίου C και 4 ασθενείς σταδίου D κατά BCLC, στους οποίους ελήφθηκε απόφαση για χημειοεμβολισμό με δεδομένο ότι είχαν μονήρη όγκο, είχαν ήπια συμπτωματολογία, η χημειοθεραπευτική ουσία (sorafenib) δεν ήταν διαθέσιμη και η ηπατική νόσος ήταν σταθερή χωρίς παρουσία ασκίτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού για συμμετοχή στη μελέτη ήταν τα εξής: η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων (πιστοποιημένων από υπερηχογράφημα και Υπολογιστική Τομογραφία), η ενεργός αιμορραγία από το γαστρεντερικό, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ο ανθεκτικός ασκίτης ή οποιαδήποτε γνωστή αντένδειξη στην επεμβατική διαδικασία του χημειοεμβολισμού (διαταραχή της πήξης, νεφρική ανεπάρκεια).

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης παρακολουθούνταν τακτικά στα Εξωτερικά Ιατρεία του Ηπατολογικού Ιατρείου του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Όλοι οι ασθενείς ήταν ενήλικοι και συναίνεσαν να συμμετάσχουν και να συμμορφώνονται με τον τρόπο θεραπείας που περιλαμβάνονταν στη μελέτη.

## **2. Διάγνωση**

Η διάγνωση του ΗΚΚ από το 2003 έως και το 2005 έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ήπατος (European Association for the study of the Liver-EASL) του 2001 (49). Από το 2006 και μετά, χρησιμοποιήθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια του EASL του 2005 και οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας μελέτης νοσημάτων του ήπατος (American Association for the Study of Liver Diseases- ASLD AASLD) (50,92).

## **3. Προεπεμβατικός έλεγχος**

Ο προεπεμβατικός έλεγχος περιλάμβανε:

1. ΥΤ Άνω κοιλίας.

Όλες οι εξετάσεις έγιναν σε μονοτομικό Αξονικό Τομογράφο (Philips Tomoscan 5000) με ελικοειδή σάρωση και πάχος τομής 5χιλ, μετακίνηση τραπεζιού (pitch) 10χιλ και ανασύνθεση της εικόνας ανά 5χιλ. Το πρωτόκολλο εξέτασης περιελάμβανε καταρχήν μια απλή σάρωση της άνω κοιλίας, και εν συνεχεία σάρωση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας (150ml ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου με χρησιμοποίηση εγχυτή και ρυθμό έγχυσης 3ml/sec) σε αρτηριακή (καθυστέρηση σάρωσης 25sec), πυλαία (καθυστέρηση σάρωσης 70sec) και

καθυστερημένη (καθυστέρηση σάρωσης 10min) φάση αιμάτωσης του ηπατικού παρεγχύματος. Οι ρυθμίσεις του παραθύρου για τη μελέτη του ήπατος ήταν W/L=150-200/90, με ειδική προσαρμογή στις διαφορετικές φάσεις σκιαγραφικής ενίσχυσης όπου χρειαζόταν. Η διάγνωση του ΗΚΚ με κριτήρια Υπολογιστικής Τομογραφίας βασίστηκε στην ανάδειξη όζου με υπεραγείωση στην αρτηριακή φάση και έκπλυση της σκιαγραφικής ουσίας στην πυλαία ή την καθυστερημένη φάση σκιαγράφησης, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες (49,50,92). Επιπρόσθετα, καθορίστηκαν και μετρήθηκαν οι διαστάσεις των εστιών-στόχων σε όλα τα επίπεδα, καταγράφηκε η παρουσία των εστιών-μη στόχων και καθορίστηκε το συνολικό φορτίο της νόσου. Η αξιολόγηση των ευρημάτων της Υπολογιστικής Τομογραφίας έγινε από δύο ακτινολόγους (Αργυρώ Μαζιώτη και Χρήστος Ρούντας).

2. Μέτρηση της άλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό μία ημέρα πριν τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού.
3. Βιοχημικός έλεγχος μία ημέρα πριν τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού (μέτρηση άμεσης και έμμεσης χολερυθρίνης, ασπαρτικής τρανσαμινάσης- AST, αλανινο-αμινοτρανσφεράσης-ALT, γ-γλουταμυλ-τρανφεράσης-γ-GT, αλκαλικής φωσφατάσης-ALP, γαλακτικής δευδρογονάσης-LDH, ολικών πρωτεϊνών και λευκωμάτων, ουρίας, κρεατινίνης).
4. Αιματολογικός έλεγχος μία ημέρα πριν τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού.
5. Έλεγχος του πηκτικού μηχανισμού μία ημέρα πριν τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού (αριθμός αιμοπεταλίων, INR, Aptt).
6. Έλεγχος της πιθανής παρουσίας πυλαίας υπέρτασης (ενδοσκόπηση).
7. Αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς.

8. Εκτίμηση του σταδίου κίρρωσης κατά Child-Pugh.
9. Έλεγχος των συνοδών νοσημάτων κατά περίπτωση (καρδιολογικός έλεγχος, έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας).

Απόφαση για τη διενέργεια χημειοεμβολισμού λαμβάνονταν από διεπιστημονική επιτροπή αποτελούμενη από επεμβατικούς ακτινολόγους, ηπατολόγους και χειρουργούς ήπατος.

#### **4. Πρωτόκολλο χημειοεμβολισμού**

Η εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο προγραμματιζόταν την προηγούμενη της επέμβασης ημέρα, προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες εξετάσεις. Απαραίτητα προ του χημειοεμβολισμού ήταν νηστεία 12 ωρών, ενυδάτωση με 1 λίτρο φυσιολογικού ορού και χορήγηση κεφαλοσπορίνης δεύτερης γενιάς, μεθυλοπρεδνιζολόνης, αντι-ισταμινικού (ρανιτιδίνη) και σε ορισμένες περιπτώσεις αλλοπουρινόλης.

Με την άφιξη του ασθενούς στο χώρο του αγγειογράφου γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και τοποθέτηση φλεβικής γραμμής. Για την παρακέντηση της κοινής μηριαίας αρτηρίας εφαρμόστηκε η τεχνική Seldinger μετά τοποθέτηση τοπικού αναισθητικού. Στη συνέχεια προωθούνταν καθετήρας pigtail 5F στην κοιλιακή αορτή και διενεργούνταν αγγειογραφία της κοιλιακής αορτής. Ακολουθούσε εκλεκτικός καθετηριασμός πρώτα της άνω μεσεντερίου αρτηρίας και εν συνεχεία του αλληρείου τρίποδα με υδρόφιλο καθετήρα 5F (Cobra ή Simmons), προκειμένου να ανευρεθούν τυχόν ανατομικές παραλλαγές. Μετά προώθηση του

καθετήρα στην ιδίως ηπατική αρτηρία και ακόλουθη αγγειογραφία, προκειμένου να αναγνωριστούν τα τροφοφόρα αγγεία της νεοεξεργασίας, ακολουθούσε ο χημειοεμβολισμός, αναλόγως των αγγειογραφικών ευρημάτων. Το διάλυμα (διάλυμα πλατίνας 100mg, δοξορουβικίνης 50mg, λιπιοδόλης 10ml, υδατοδιαλυτού μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου 10-15ml και 10 ml φυσιολογικού ορού) ετοιμαζόταν με τη μέθοδο της άντλησης, ενώ η έγχυσή του δια του (μικρο)καθετήρα πραγματοποιούνταν υπό περιοδικό ακτινοσκοπικό έλεγχο. Ασθενείς με πολλαπλές εστίες και πολλαπλά τροφοφόρα αγγεία αντιμετωπίζονταν με λοβαίο χημειοεμβολισμό στο επίπεδο της δεξιάς ή της αριστερής ηπατικής αρτηρίας, ενώ ασθενείς με μονήρη εστία αντιμετωπίζονταν με εκλεκτικό ή υπερεκλεκτικό χημειοεμβολισμό, με την προώθηση (μικρο)καθετήρων στο τροφοφόρο αγγείο της βλάβης. Χορήγηση εμβολικών υλικών (embospheres) πραγματοποιήθηκε μόνο στις περιπτώσεις εκλεκτικού ή υπερεκλεκτικού χημειοεμβολισμού, προκειμένου να μειωθεί ο πιθανός κίνδυνος βλάβης του «φυσιολογικού» ηπατικού παρεγχύματος. Ακολουθούσε νέα αγγειογραφία της περιοχής μετά το πέρας της έγχυσης με τον μικροκαθετήρα στην θέση του και αξιολόγηση του αποτελέσματος. Στη συνέχεια ο καθετήρας αφαιρούνταν και τοποθετούνταν πιεστική περίδεση στην περιοχή του καθετηριασμού.

Μετά την έξοδο από τον χώρο του αγγειογράφου, οι ασθενείς παρέμεναν κλινήρεις για 24 ώρες, με τακτή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των σφυγμών, θερμομέτρηση και ενυδάτωση. Η αντιβίωση συνεχίζονταν από του στόματος για άλλες 3-5 ημέρες σε συνδυασμό με αναλγητικά και αντιεμετικά κατά περίπτωση. Την επόμενη ημέρα του χημειοεμβολισμού επιτρέπονταν ελαφριά σίτιση, ενώ τη

μεθεπόμενη, μετά νέο βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο, οι ασθενείς μπορούσαν να πάρουν εξιτήριο, εφόσον δεν υπήρχε κάποια επιπλοκή.

## **5. Παρακολούθηση**

Η παρακολούθηση του αποτελέσματος των συνεδριών περιελάμβανε τη διενέργεια Υπολογιστικής Τομογραφίας άνω κοιλίας μετά πάροδο περίπου ενός μηνός από την επεμβατική συνεδρία. Το πρωτόκολλο εξέτασης ήταν το ίδιο με αυτό που περιγράφηκε στον προ-επεμβατικό έλεγχο. Για την αξιολόγηση του αποτελέσματος χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια Recist και EASL, με μέτρηση τόσο των διαστάσεων του όγκου όσο και του ποσοστού των ενισχυόμενων εστιών (υπολλειμματικός όγκος) (49,206). Κάθε περιοχή κατακράτησης λιπιδόλης μετά πάροδο 4 εβδομάδων θεωρήθηκε νεκρωτική. Όπως και στη διάγνωση, έτσι κατά την παρακολούθηση των ασθενών η αξιολόγηση των ευρημάτων της Υπολογιστικής Τομογραφίας έγινε από δύο ακτινολόγους (Α.Μ και Χ.Ρ.)

Στα πλαίσια επίσης της παρακολούθησης των ασθενών περιλαμβανόταν μέτρηση των επιπέδων της άλφα-φετοπρωτεΐνης ένα μήνα μετά τη συνεδρία και εξαμηνιαίως (σύμφωνα με το πρωτόκολλο του προσυμπτωματικού ελέγχου), καθώς και τακτική παρακολούθηση στα Εξωτερικά Ιατρεία του Ηπατολογικού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## **6. Συχνότητα συνεδριών**

Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονταν κατά περίπτωση ("on demand") με μεσοδιαστήματα περίπου δύο μηνών, ανάλογα με τα ευρήματα της Υπολογιστικής Τομογραφίας και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι συνεδρίες συνεχίζονταν μέχρι την πλήρη νέκρωση του όγκου (σύμφωνα με τα κριτήρια της YT) ή μέχρι την αναγνώριση μη ανταπόκρισης (αύξηση του όγκου ή εμφάνιση νέων εστιών).

## **7. Επιβίωση**

Ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη υπολογίστηκε από την ημερομηνία της πρώτης συνεδρίας χημειοεμβολισμού, έως και το Σεπτέμβριο του 2010, οπότε και τελείωσε η μελέτη. Ως θάνατος σχετιζόμενος με το χημειοεμβολισμό ορίστηκε κάθε θάνατος που συνέβη εντός 60 ημερών από τη συνεδρία. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 24.6 μήνες.

## **8. Στατιστική ανάλυση**

Χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) ή οι διάμεσες τιμές (median) με τα διατεταρτημορτιακά εύρη (interquartile range) για να περιγράψουν τις ποσοτικές μεταβλητές. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's t-test ή το κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση των δεικτών μεταξύ διαφορετικών χρονικών στιγμών

χρησιμοποιήθηκε το paired t-test ή το Wilcoxon sign rank test. Η μέθοδος επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση περαιτέρω διαφορών στους παράγοντες μεταξύ διαφόρων ομάδων. Για τους παράγοντες που δεν κατανέμονταν κανονικά η μέθοδος επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA έγινε με τη χρήση των διατάξεων (ranks). Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση των συμμετεχόντων, έγινε πολυμεταβλητή ανάλυση επιβίωσης με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise) με  $p_{\text{entry}}=0,05$  και  $p_{\text{removal}}=0,10$  από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Οι αλληλεπιδράσεις των μεταβλητών με το χρόνο χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να ελεγχθούν οι θεωρητικές προϋποθέσεις του μοντέλου. Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier. Με την χρήση life tables υπολογίστηκαν οι αθροιστικοί ρυθμοί επιβίωσης για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα με τα τυπικά σφάλματα τους (SE). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα SPSS 17.0 και STATA 8.0.



### **5.3. Αποτελέσματα**

#### **Ασθενείς**

Συνολικά στη μελέτη μας συμμετείχαν 71 ασθενείς, 61 άντρες (85.9%) και 10 γυναίκες (14.1%), ηλικίας από 43-86 ετών με μέση ηλικία τα 68 έτη. Η ηλικία των ανδρών κυμαίνονταν από 43-86 έτη με μέση ηλικία τα 67 και των γυναικών από 64-75 έτη με μέση ηλικία τα 72 έτη. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν 1 εστία ΗΚΚ με το ποσοστό να φτάνει το 52,1%. Η μέση διάμετρος του όγκου των ασθενών ήταν 7,4εκ ( $\pm 5,5$ ). Όλοι οι ασθενείς είχαν κίρρωση με κύριο υπόστρωμα τη χρόνια ηπατίτιδα Β (40/71; 56.3%) και δευτερευόντως την κατάχρηση αλκοόλ (30/71; 42.3%).

Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών που συμπεριελήφθηκαν στη μελέτη.

**Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών**

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Φύλο</b>	Άντρες	61	85,9
	Γυναίκες	10	14,1
<b>Ηλικία, μέση τιμή±SD (έτη)</b>		67,7±9,4	
<b>Χρόνια ηπατίτιδα Β</b>	Όχι	31	43,7
	Ναι	40	56,3
<b>Αλκοόλ</b>	Όχι	41	57,7
	Ναι	30	42,3
<b>Χρόνια ηπατίτιδα C</b>	Όχι	60	84,5
	Ναι	11	15,5
<b>Στάδιο Child-Pugh</b>	A	47	66,2
	B	20	28,17
	C	4	5,6

N= αριθμός ασθενών, SD=standart deviation

Οι περισσότεροι ασθενείς (43/71 – 60.6%) ήταν ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση του ΗΚΚ, η οποία έγινε στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου λόγω υποκείμενων χρόνιων ηπατικών νοσημάτων. Στους λοιπούς ασθενείς η υπόνοια ΗΚΚ τέθηκε μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο με αίτια: αύξηση των τρανσαμινασών σε τυχαίο βιοχημικό προληπτικό έλεγχο (5 ασθενείς), κοιλιακό άλγος (6 ασθενείς), απώλεια βάρους (6 ασθενείς), ασκίτης (3 ασθενείς), επεισόδιο κίρσορραγίας (3 ασθενείς),

παρατεταμένο εμπύρετο (2 ασθενείς), διάρροια (1 ασθενής), οξεία χολοκυστίτιδα (1 ασθενής) και θωρακικό άλγος (1 ασθενής).

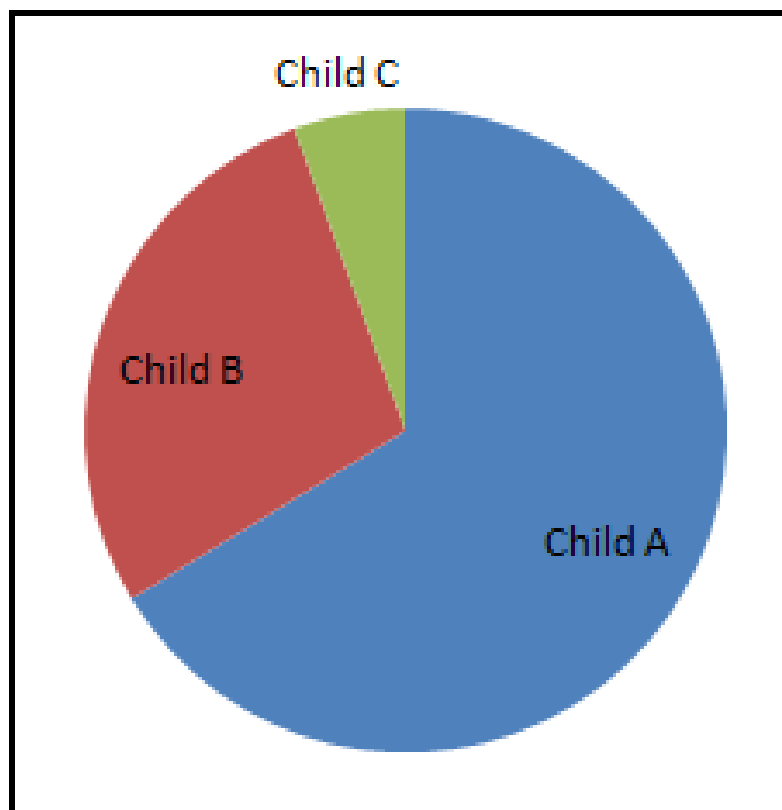
Σε 28 ασθενείς η διάγνωση του ΗΚΚ έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια EASL του 2000 (έως το 2006) (8) και σε 43 σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια του EASL το 2005 και τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας μελέτης νοσημάτων του ήπατος (AASLD) (9,13) (μετά το 2006). Αναλυτικότερα,

- σε 37 ασθενείς η διάγνωση βασίστηκε στα τυπικά ευρήματα στην Υπολογιστική Τομογραφία
- σε 30 ασθενείς η διάγνωση έγινε με το συνδυασμό δύο τεχνικών απεικόνισης (σε 23 ασθενείς με Υπολογιστική Τομογραφία και ψηφιακή αγγειογραφία και σε 7 ασθενείς με Υπολογιστική και Μαγνητική Τομογραφία) και
- σε 4 ασθενείς πραγματοποιήθηκε Υπολογιστική Τομογραφία και απεικονιστικά καθοδηγούμενη βιοψία.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child- Pugh, 47 ασθενείς ήταν σταδίου Α, 20 σταδίου Β και 4 σταδίου C. Επίσης, η πλειονότητα των ασθενών ήταν σταδίου BCLC Β (53/71), ενώ 12 ασθενείς ταξινομήθηκαν στο στάδιο BCLC Α.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το στάδιο των ασθενών σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh.

**Γράφημα 1.** Ταξινόμηση ασθενών σύμφωνα με την κατάταξη Child-Pugh.



Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ΗΚΚ, καθώς και ο αριθμός των συνεδριών χημειοεμβολισμού.

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά του όγκου- αριθμός των συνεδριών χημειοεμβολισμού

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ΗΚΚ</b>	1 εστία	37	52,1
	πολυεστιακό	34	47,9
<b>Διάμετρος όγκου, μέση τιμή±SD (εκ)</b>	7,4±5,5		
<b>Αριθμός συνεδριών, μέση τιμή±SD</b>	2±2		

N= αριθμός ασθενών, SD=standart deviation

Όπως φαίνεται από τον πίνακα, η μέση διάμετρος των υπό θεραπευτική αγωγή βλαβών ήταν 7.4 ( $\pm$  5.5) εκατοστά, ενώ ο μέσος όρος των συνεδριών ανά ασθενή ήταν 2. Συνολικά, 153 συνεδρίες TACE πραγματοποιήθηκαν στη μελέτης μας (μέσος όρος ανά ασθενή: 2.16). Στην πλειονότητα των ασθενών (34/71; 47.9%) πραγματοποιήθηκε μια συνεδρία TACE. Δύο συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν σε 18 ασθενείς (25.3%), τρεις σε 9 ασθενείς (12.7%) και τέσσερις συνεδρίες σε 4 ασθενείς (5.6%). Έκαστος εν των τριών λοιπών ασθενών (4.2%) υπεβλήθη σε 5, 6 και 11 συνεδρίες αντίστοιχα.

### Αποτελεσματικότητα χημειοεμβολισμού με απεικονιστικά κριτήρια

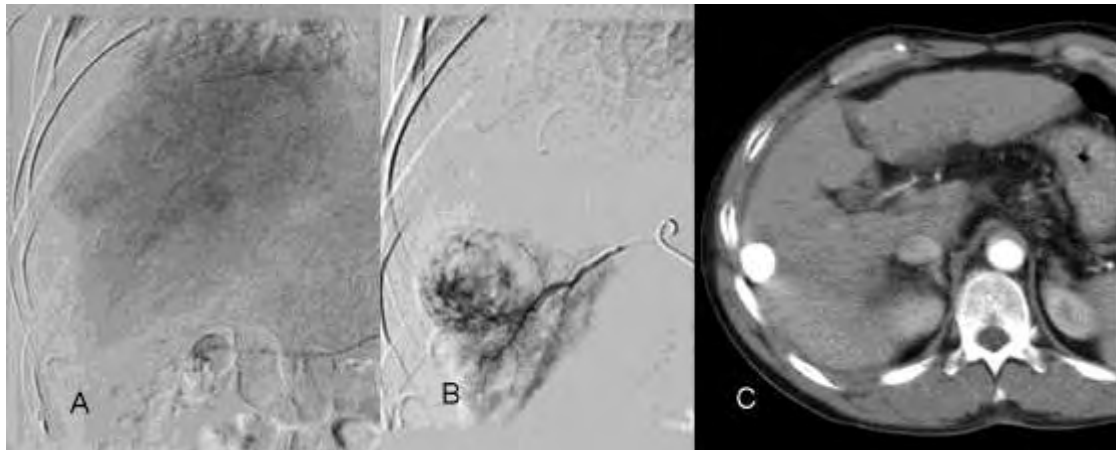
Σύμφωνα με τα κριτήρια EASL (Πίνακας 3):

- Πλήρης ανταπόκριση-CR παρατηρήθηκε σε 23 ασθενείς (32.4%) (βλέπε παράδειγμα στην Εικ. 1)
- Μερική ανταπόκριση-PR σε 12 ασθενείς (16.9%) (βλέπε παράδειγμα στην Εικ.2)
- Σταθερή νόσος-SD σε 30 ασθενείς (42.3%) και
- Προοδευτική νόσος-PD σε 6 ασθενείς (8,5%).

Σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST (Πίνακας 3):

- Πλήρης ανταπόκριση-CR παρατηρήθηκε σε 6 ασθενείς (8.5%)
- Μερική ανταπόκριση-PR σε 20 (28.2%)
- Σταθερή νόσος-SD σε 39 (54.9%) και
- Προοδευτική νόσος-PD σε 6 ασθενείς (8.5%).

**Εικόνα 1.**

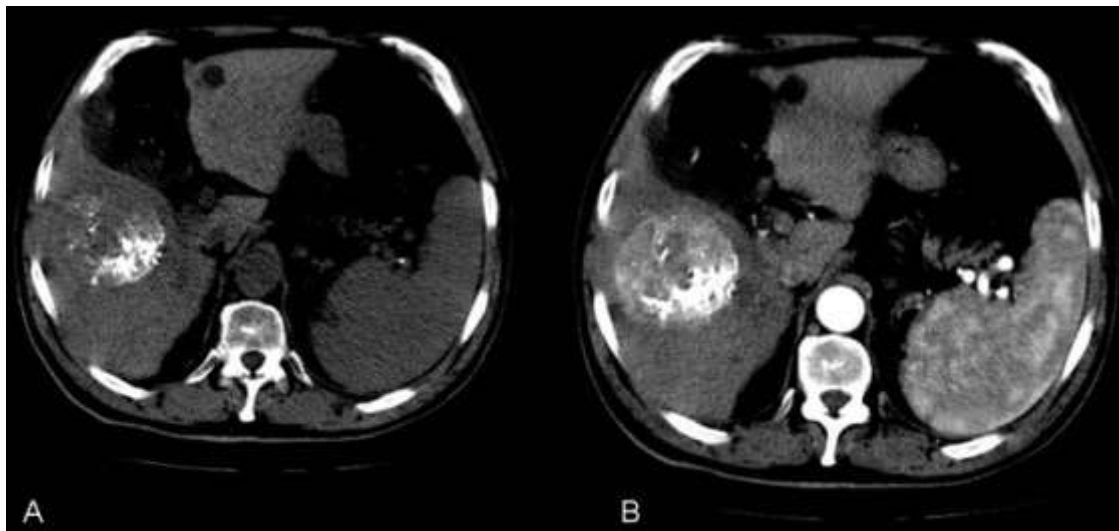


A) Διαγνωστική αγγειογραφία σε ασθενή 42 ετών με ΗΚΚ στο δεξιό λοβό.

B) Εκλεκτική αγγειογραφία με τη χρήση μικροκαθετήρα όπου αναγνωρίζονται τα ανώμαλα αγγεία του όγκου

Γ)Υπολογιστική Τομογραφία 60 ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό δείχνει συμπαγή καθήλωση της λιπιοδόλης (πλήρης ανταπόκριση).

**Εικόνα 2.**



Υπολογιστική Τομογραφία σε ΗΚΚ, 4 εβδομάδες μετά χημειοεμβολισμό.

Α) Στη σάρωση προ της ενδοφλέβιας έγχυσης ιωδιούχου σκιαγραφικού αναγνωρίζεται μερική καθήλωση της λιπιδόλης στον όγκο

Β) στη σάρωση κατά την αρτηριακή φάση σκιαγράφησης απεικονίζεται τμηματική σκιαγραφική ενίσχυση του όγκου (υπολλειμματικός όγκος).



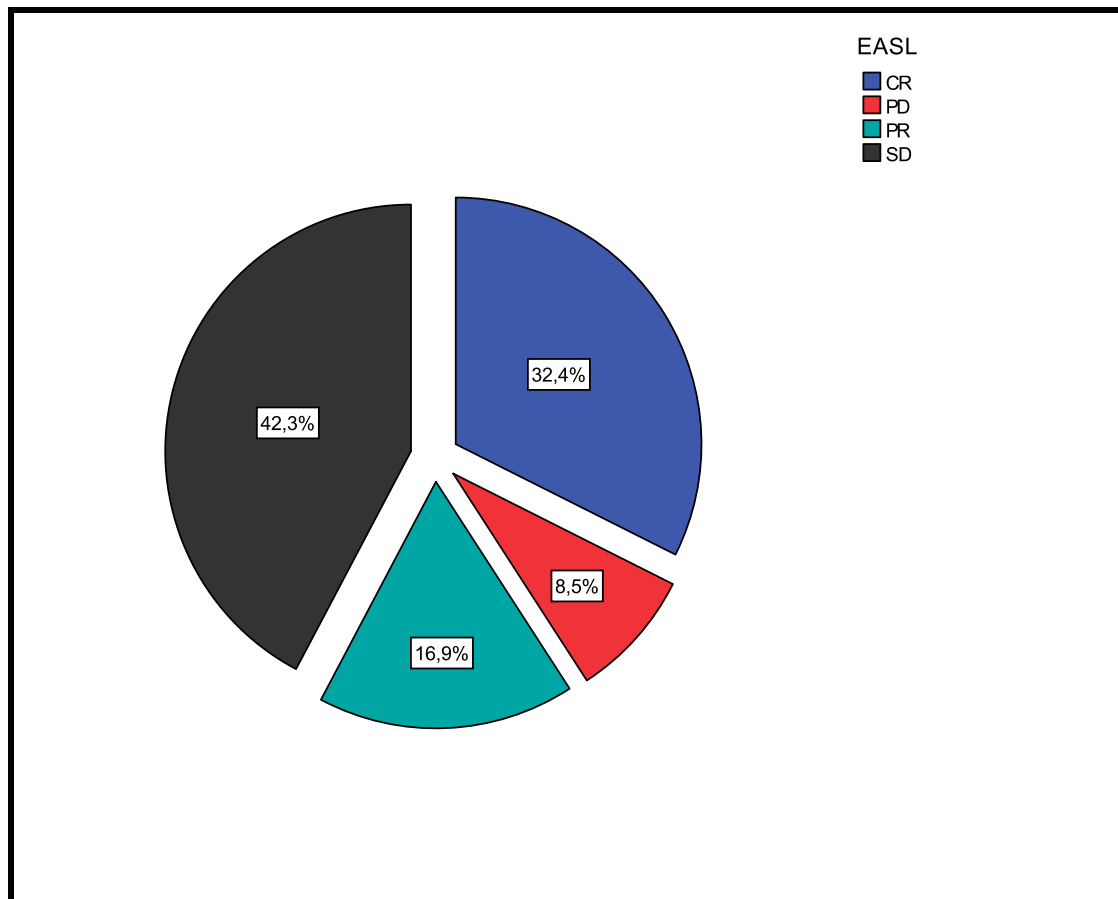
**Πίνακας 3.** Αποτελεσματικότητα χημειοεμβολισμού σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST και EASL

Κριτήρια	Αποτέλεσμα	N	%
<b>RECIST</b>	CR	6	8,5
	PD	6	8,5
	PR	20	28,2
	SD	39	54,9
<b>EASL</b>	CR	23	32,4
	PD	6	8,5
	PR	12	16,9
	SD	30	42,3
<b>RECIST</b>	NR	45	63,4
	OR	26	36,6
<b>EASL</b>	NR	36	50,7
	OR	35	49,3

N= αριθμός ασθενών, CR=Complete Response, PR= Partial Response, SD=Stadle Disease, PD=Progressive Disease, OR=Objective Response, NR=No Response

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η ταξινόμηση του αποτελέσματος του χημειοεμβολισμού βάση των κριτηρίων EASL.

**Γράφημα 2.** Ταξινόμηση του αποτελέσματος του χημειοεμβολισμού βάση των κριτηρίων EASL.



CR =Complete Response, PR=Partial Response, SD= Stable Disease, PD=Progressive Disease

Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (Objective Response), ορίζεται ως εξής:

OR= CR + PR (Objective Response=Complete Response+Partial Response).

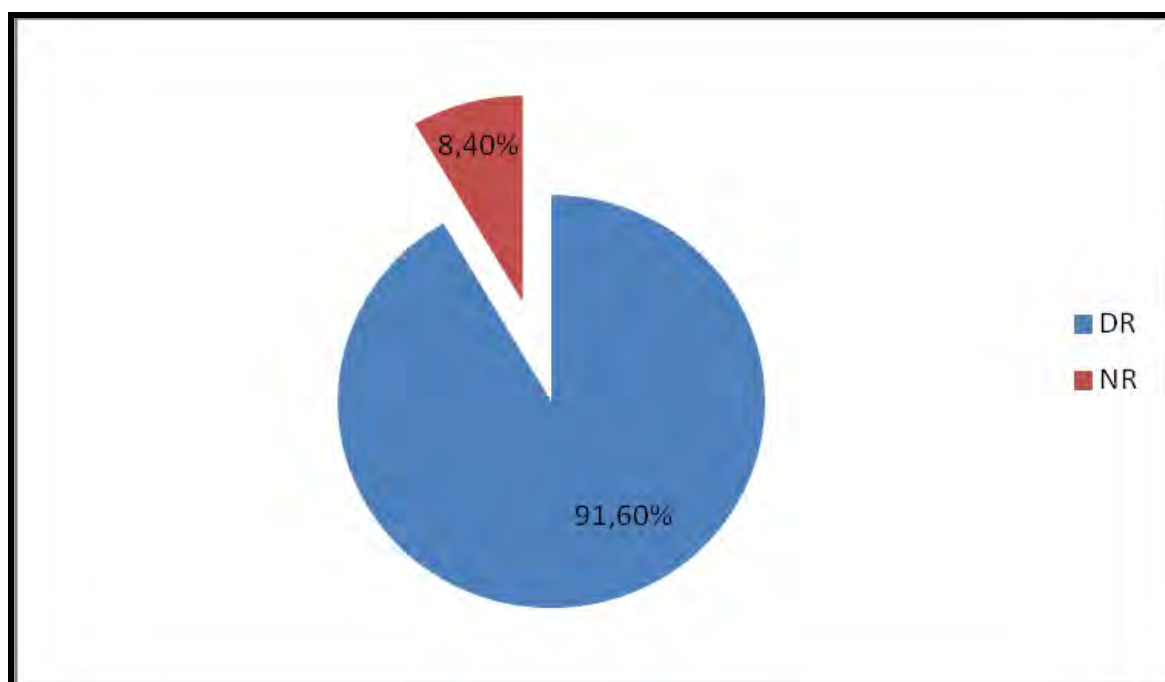
Το ποσοστό ελέγχου της νόσου (Disease Control rate), ορίζεται ως εξής:

DR= OR + SD (Disease Control rate= Objective Response + Stable Disease).

Έτσι, το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης και το ποσοστό ελέγχου της νόσου βρέθηκαν 49.3% και 91.6% αντίστοιχα σύμφωνα με τα κριτήρια EASL, ενώ σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 36.7% και 91.6%, αντιστοίχως.

Στο ακόλουθο γράφημα φαίνεται σχηματικά η τελική ανταπόκριση των όγκων στο χημειοεμβολισμό:

**Γράφημα 3.** Ταξινόμηση του τελικού αποτελέσματος του χημειοεμβολισμού βάση των κριτηρίων EASL.



DR =Disease Control rate, NR =No Response

## Επιπλοκές

Η πλειονότητα των ασθενών (43/71; 60,5%) έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο 2 ημέρες μετά από τη συνεδρία χημειοεμβολισμού. Το ποσοστό θνησιμότητας σχετιζόμενης με το χημειοεμβολισμό ήταν 1.4%. Αφορά έναν ασθενή με πολυεστιακό ΗΚΚ και μερική θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ο οποίος παρουσίασε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και κοιλιακό άλγος, νοσηλεύτηκε για 13 ημέρες και απεβίωσε 1.5 μήνα μετά τη συνεδρία. Το σύνδρομο μετά εμβολισμό, συνιστώμενο από ήπιο-μέτριο κοιλιακό άλγος, χαμηλή πυρετική κίνηση, λευκοκυττάρωση, αύξηση των τρανσαμινασών και της ΤΚΕ, παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και ήταν αυτοπεριοριζόμενο.

Δύο ασθενείς (ο ένας μετά την πρώτη και ο άλλος μετά τη δεύτερη συνεδρία χημειοεμβολισμού) ανέπτυξαν παρατεταμένο εμπύρετο έως 38.4. Ο ένας εκ των δυο υπεβλήθη στη συνέχεια σε 6 συνεδρίες TACE, επιτυγχάνοντας πλήρη ανταπόκριση (CR), ενώ ο άλλος απεβίωσε 3.5 μήνες αργότερα.

Σε δύο επιπλέον ασθενείς σημειώθηκε μηροβουβωνικό αιμάτωμα που οδήγησε σε παράταση της νοσηλείας τους (ο πρώτος πήρε εξιτήριο 17 ημέρες μετά τη συνεδρία και ο δεύτερος 22 ημέρες μετά). Τέλος, ένας ασθενής μετά την έβδομη συνεδρία ανέπτυξε ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Οι κύριες αιτίες θανάτου των ασθενών της μελέτης ήταν: προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια (27 ασθενείς), επεισόδιο κιρσορραγίας (5 ασθενείς), σήψη (4 ασθενείς) και άλλοι λόγοι (π.χ. καρδιακή ανακοπή, αυτοκινητιστικό ατύχημα κτλ).

## **Εργαστηριακά ευρήματα**

Μεταβολές των εργαστηριακών ευρημάτων παρατηρήθηκαν προ και μετά τις συνεδρίες χημειοεμβολισμού. Οι μεταβολές αυτές αναλύονται στους πίνακες 4,5 και 6.

**Πίνακας 4.** Εργαστηριακές παράμετροι μία ημέρα πριν και δύο ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό.

	Προ χημειοεμβολισμού (N=71)		Μετά χημειοεμβολισμό (N=71)		P value
	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>INR</b>	1.2±0.3	1.2 (1-1.4)	1.3±0.3	1.3 (1.1-1.5)	<0.001
<b>AFP (ng/mL)</b>	1206.6±3890.8	41.6 (4.5-195.9)	680.5±2992.4	27.6 (4.5-94.0)	0.399*
<b>WBC (x10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup>)</b>	6.2±3.2	5.6 (4.3-7.3)	7.6±3.2	7.1 (5.3-9.2)	<0.001
<b>HCT (%)</b>	38±6.4	39 (34.4-42.6)	36.3±5.2	37.2 (31-40)	<0.001
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/ mm<sup>3</sup>)</b>	156.6±79.5	141 (95.5-185)	132±65	120 (80-160)	<0.001

\*Mann-Whitney test, N= αριθμός ασθενών, SD=standart deviation, WBC=αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, HCT= αιματοκρίτης, PLT= αριθμός αιμοπεταλίων

**Πίνακας 5.** Εργαστηριακές παράμετροι μία ημέρα πριν και δύο ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό.

	Προ χημειοεμβολισμού (N=71)		Μετά χημειοεμβολισμό (N=71)		P value
	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>Ουρία (mg/dL)</b>	38.5±13.7	36 (28-47)	41±12	43 (32-51)	0.363
<b>Κρεατινίνη (mg/dL)</b>	0.9±0.2	0.9 (0.8-1)	0.9±0.2	0.9 (0.8-1)	0.923
<b>Πρωτεΐνη (g/dL)</b>	7.5±0.7	7.5 (7-7.9)	6.9±0.7	6.9 (6.4- 7.6)	<0.001
<b>Λευκωματίνη (g/dL)</b>	3.7±0.6	3.8 (3.3-4.2)	3.4±0.5	3.4 (3.1- 3.8)	<0.001
<b>Ολική χολερυθρίνη ↑(mg/dL)</b>	1.6±1.6	1.1 (0.7-2.1)	2.4±2	1.7 (1.2- 2.8)	<0.001*
<b>Άμεση χολερυθρίνη (mg/dL)</b>	0.4±0.5	0.3 (0.2-0.5)	0.6±0.6	0.4 (0.3- 0.9)	<0.001*

\*Mann-Whitney test, N= αριθμός ασθενών, SD=standart deviation

**Πίνακας 6.** Εργαστηριακές παράμετροι μία ημέρα πριν και δύο ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό.

	Προ χημειοεμβολισμού (N=71)		Μετά χημειοεμβολισμό (N=71)		P value
	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
<b>AST (U/L)</b>	59.5±38.1	45.5 (32.5- 84.5)	137±105	105 (77- 164)	<0.001*
<b>ALT†(U/L)</b>	45.7±33.3	33 (22-57)	96±109	62 (44-98)	<0.001*
<b>γ-GT‡(U/L)</b>	120.3±121.4	78.5 (35- 158.5)	130±165	82 (35-169)	0.013*
<b>ALP (U/L)</b>	117.6±49.7	114 (84-137)	115±95	98 (75-122)	<0.001*
<b>LDH (U/L)§</b>	214.8±120.9	192 (164-228)	279±103	256 (207- 321)	<0.001*

\*Mann-Whitney test, N= αριθμός ασθενών, SD=standart deviation



Όπως φαίνεται από τους πίνακες, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του INR, των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών (AST, ALT), της γάμμα γλουταμυλ-τρανφεράσης (γ-GT) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) 2 ημέρες μετά τη συνεδρία. Αντιθέτως, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης, της λευκωματίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), του αιματοκρίτη (HCT) και του αριθμού των αιμοπεταλίων (PLT) μετά τη συνεδρία.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με τα αποτελέσματα κατά EASL : στους ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση OR (Objective Response= PR +CR) και σε αυτούς που δεν είχαν ανταπόκριση NR (No Response). Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι μεταβολές των εργαστηριακών ευρημάτων στις δύο αυτές ομάδες των ασθενών, προκειμένου να ανευρεθούν διαφοροποιήσεις (Πίνακες 7 και 8).

**Πίνακας 7.** Μεταβολή των εργαστηριακών παραμέτρων ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

		Πριν		Μετά		Μεταβολή		
	EASL	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	p**	p <sup>†</sup>
INR	NR	1,2±0,3	1,2 (1 - 1,3)	1,3±0,3	1,2 (1,1 - 1,3)	0,1±0,2	0,062	0,091
	OR	1,2±0,2	1,1 (1,1 - 1,4)	1,4±0,3	1,3 (1,2 - 1,5)	0,2±0,2	<0,001	
	P*	0,878		0,348				
Ουρία (mg/dL)	NR	35,2±11,3	33 (27 - 41)	44,1±10,7	47 (35 - 50)	8,9±12,2	0,006	0,011
	OR	41,4±15	41,5 (30 - 52)	38,5±11,9	36 (29 - 51)	-2,9±15,7	0,327	
	P*	0,066		0,076				
Κρεατινίνη (mg/dL)	NR	0,9±0,2	0,9 (0,8 - 1)	0,9±0,2	0,9 (0,8 - 1)	0±0,2	0,626	0,550
	OR	1±0,2	1 (0,9 - 1)	0,9±0,2	0,9 (0,8 - 1)	-0,1±0,2	0,685	
	P*	0,062		0,529				
Πρωτεΐνες (g/dL)	NR	7,4±0,6	7,4 (7 - 7,8)	6,8±0,8	6,9 (6,3 - 7,4)	-0,6±0,7	0,001	0,921
	OR	7,6±0,8	7,6 (7,1 - 7,9)	7±0,7	6,9 (6,4 - 7,6)	-0,6±0,7	<0,001	
	P*	0,241		0,350				
Λευκωματίνη(g/dL)	NR	3,6±0,6	3,7 (3,3 - 4)	3,4±0,5	3,3 (3,1 - 3,9)	-0,2±0,3	<0,001	0,411
	OR	3,8±0,6	3,9 (3,3 - 4,3)	3,4±0,6	3,4 (3,1 - 3,8)	-0,4±0,4	<0,001	
	P*	0,331		0,813				
Ολ. Χολερυθρίνη (mg/dL)	NR	1,8±1,7	1,2 (0,9 - 2,5)	2,5±2,5	1,9 (1,1 - 2,7)	0,7±1	0,001 <sup>++</sup>	0,044 <sup>†</sup>
	OR	1,5±1,5	1,1 (0,7 - 1,8)	2,3±1,5	1,7 (1,2 - 2,9)	0,8±1	<0,001 <sup>++</sup>	
	P*	0,196 <sup>+</sup>		0,641				
Αμ. Χολερυθρίνη (mg/dL)	NR	0,5±0,6	0,3 (0,2 - 0,6)	0,6±0,4	0,5 (0,3 - 1)	0,1±0,2	<0,001 <sup>++</sup>	0,181 <sup>†</sup>
	OR	0,4±0,5	0,2 (0,1 - 0,4)	0,7±0,7	0,4 (0,3 - 0,7)	0,3±0,2	<0,001 <sup>++</sup>	
	P*	0,059 <sup>+</sup>		0,797 <sup>+</sup>				

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων (Student t-test, <sup>+</sup>Mann-Whitney)

\*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων (Paired t-test <sup>++</sup>Wilcoxon)

<sup>†</sup> Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων (<sup>†</sup> χρήση διατάξεων -ranks- )

**Πίνακας 8.** Μεταβολή των εργαστηριακών παραμέτρων ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

	OR(EASL)	Πριν		Μετά		Μεταβολή	p**	p <sup>‡</sup>
		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD		
AST (U/L)	NR	64,9±42,3	55,5 (37 - 87)	127,3±89,1	90 (77 - 118)	62,4±82,2	<0,001 <sup>+</sup>	0,146 <sup>†</sup>
	OR	54,7±34	38,5 (32 - 76)	145±119,1	108 (75,5 - 172)	90,3±115,5	<0,001 <sup>+</sup>	
	p*	0,288		0,568 <sup>+</sup>				
ALT (U/L)	NR	42,1±26,4	31,5 (25 - 54)	71,5±59	57 (44 - 72)	29,4±49,3	0,002 <sup>++</sup>	0,298 <sup>†</sup>
	OR	48,8±38,5	34 (19 - 58)	118,6±136,9	87,5 (47 - 141)	69,8±134,7	<0,001 <sup>+</sup>	
	p*	0,111 <sup>+</sup>		0,783 <sup>+</sup>				
γ-GT (U/L)	NR	146,5±145	91 (43 - 227)	156,3±137,9	99 (56,5 - 224)	9,8±27,8	0,107 <sup>++</sup>	0,501 <sup>†</sup>
	OR	97,2±92	61 (32 - 137)	106,9±185,1	44 (32,5 - 103)	9,7±111,2	0,055 <sup>++</sup>	
	p*	0,142 <sup>+</sup>		0,043 <sup>+</sup>				
ALP (U/L)	NR	131,3±52	124 (92 - 143)	114,8±47	114 (83 - 124)	-16,5±16,1	<0,001 <sup>+</sup>	0,128 <sup>†</sup>
	OR	105,4±44,9	99 (72 - 130)	115,4±123	89,5 (59 - 122)	10±100,3	0,011 <sup>++</sup>	
	p*	0,039		0,155 <sup>+</sup>				
LDH (U/L)	NR	200,7±38,5	197 (173 - 228)	285,7±107,9	269 (196,5 - 322)	85±103,3	0,003 <sup>++</sup>	0,202 <sup>†</sup>
	OR	226,7±160,6	181,5 (160,5 - 216,5)	273,2±101,6	243 (209 - 321)	46,5±110,7	0,001 <sup>++</sup>	
	p*	0,338 <sup>+</sup>		0,695				
AFP (ng/mL)	NR	2319,8±5459,6	85,7 (4 - 457,4)	1368,4±4792,8	28,9 (6,2 - 379)	951,4±2539,4	0,184 <sup>++</sup>	0,341 <sup>†</sup>
	OR	224,4±765,1	38,1 (5,3 - 142,8)	284,4±952,6	27,6 (4,2 - 65)	1461±5222	0,042 <sup>++</sup>	
	p*	0,246		0,840 <sup>+</sup>				
WBC (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	NR	6,3±3,2	5,7 (3,7 - 7,5)	8,1±2,9	7,6 (6,3 - 9,4)	1,8±2,4	0,001	0,091
	OR	6,2±3,2	5,2 (4,4 - 7,3)	7±3,4	6,7 (4,7 - 7,7)	0,8±2,1	0,112	
	p*	0,868		0,258				
HCT (%)	NR	37,1±7,4	38,7 (33 - 42,4)	36,3±4,9	38,1 (32 - 40)	-0,8±2,9	0,017	0,307
	OR	38,9±5,2	39 (36 - 42,8)	36,3±5,6	36,3 (30,4 - 41)	-2,6±2,8	<0,001	
	p*	0,268		0,957				
PLTS (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	NR	158±74,7	147 (105 - 175)	136,1±61,1	121,5 (89 - 158)	-21,9±39,8	0,037	0,207
	OR	155,4±84,9	121 (94 - 185)	127,7±69	115,5 (73 - 162)	-27,7±59	0,005	
	p*	0,898		0,650				

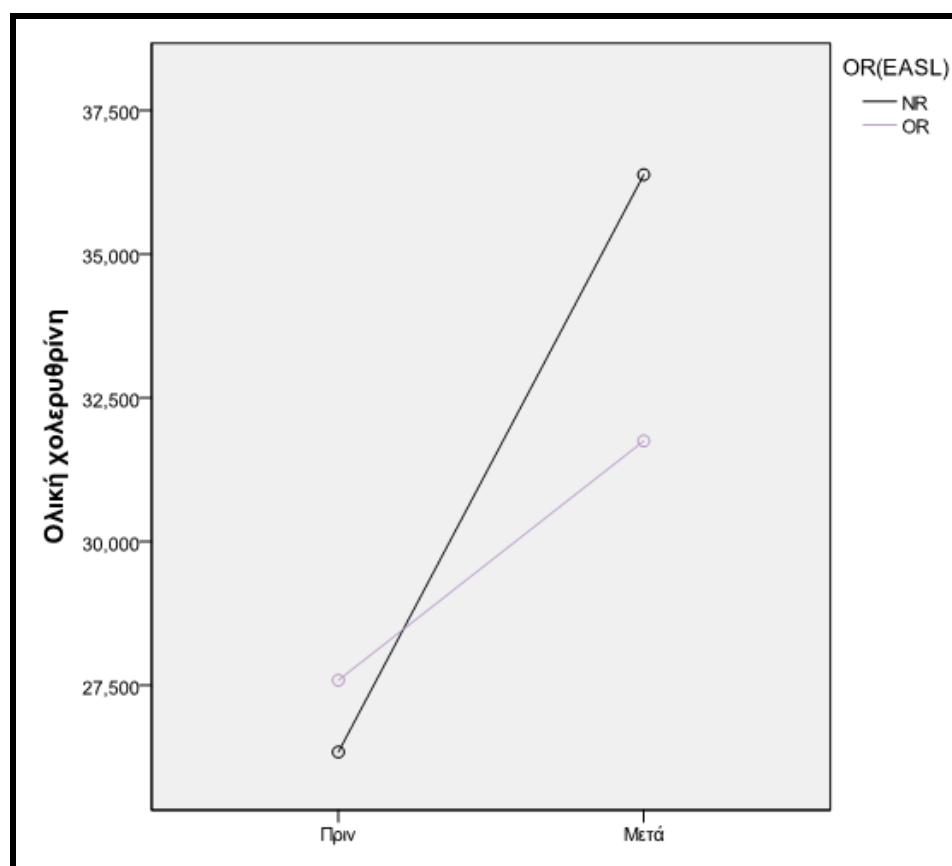
\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων (Student t-test, <sup>+</sup>Mann-Whitney)

\*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων (Paired t-test <sup>++</sup>Wilcoxon)

<sup>‡</sup> Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων (<sup>†</sup> χρήση διατάξεων -ranks- ).

Οι παραπάνω πίνακες αναδεικνύουν μια στατιστικά σημαντική αύξηση μετά τη συνεδρία των AST, ALT, LDH, ολικής χολερυθρίνης, άμεσης χολερυθρίνης και WBC και μια στατιστικά σημαντική μείωση στην πρωτεΐνη, λευκωματίνη, αιματοκρίτη και αιμοπεταλίων (HCT και PLT). Συγκρίνοντας δε τις δύο ομάδες ασθενών, οι ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου (OR) κατέγραψαν μία σημαντικά υψηλότερη αύξηση της συνολικής χολερυθρίνης σε σύγκριση με εκείνη που βρέθηκε σε ασθενείς με NR (Πίνακας 4, Γράφημα 4).

**Γράφημα 4.** Μεταβολές της ολικής χολερυθρίνης πριν και μετά την επέμβαση ανάλογα με την ταξινόμηση των ασθενών βάσει των κριτηρίων EASL.



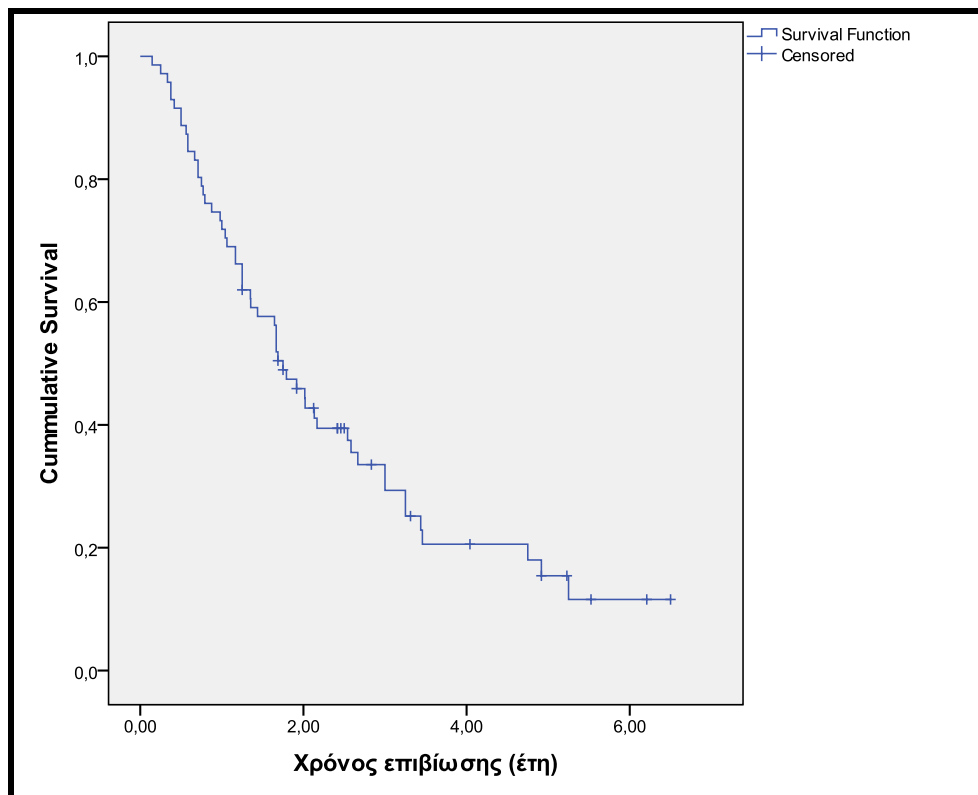
NR=No Response, OR=Objective Response

Τα επίπεδα τιμών AFP μειώθηκαν επίσης σε OR ασθενείς ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ασθενείς NR. Οι NR ασθενείς έδειξαν μια σημαντική μείωση στα επίπεδα της ALP, ενώ, οι OR ασθενείς έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση (Πίνακας 6). Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι ασθενείς NR είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ALP προ του χημειοεμβολισμού σε σύγκριση με την τιμή των OR ασθενών. Εντούτοις, οι βαθμοί μεταβολής των βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων δε διέφεραν σημαντικά όταν συγκρίναμε τους ασθενείς των δυο ομάδων (NR/OR) (Πίνακες 7 και 8).

## **Επιβίωση**

Κατά την τελευταία παρακολούθηση το 76.1% των ασθενών είχε αποβιώσει. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 2.5 χρόνια (SE = 0.3) και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 1.8 έτη. Η καμπύλη επιβίωσης σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan-Meier απεικονίζεται στο Γράφημα 5.

**Γράφημα 5.** Καμπύλη συνολικής επιβίωσης των ασθενών, σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan-Meier.



Η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών στους 6 μήνες ήταν 91.6% (SE=3.3%) και στον ένα χρόνο 73.2% (SE=5.3%). Επίσης, η πιθανότητα διετούς και τριετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν 45.4% (SE=6.0%) και 33.2% (SE=5.9%) αντίστοιχα. Τέλος, η πιθανότητα 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν 14.9% (SE=5.1%).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής Cox ανάλυσης με ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και στοιχεία που αφορούν στη νόσο τους.

**Πίνακας 9.** Μονοπαραγοντική Cox ανάλυση με ανεξάρτητες μεταβλητές τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και στοιχεία που αφορούν στη νόσο τους.

		HR (95%ΔΕ)	P
<b>Φύλο</b>	Άντρες	1,00*	
	Γυναίκες	0,9 (0,41 - 2)	0,803
<b>Στάδιο Child-Pugh</b>	A	1,00	
	B/C	4,83 (2,47 - 9,45)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Κατάχρηση αλκοόλ</b>	Όχι	1,00*	
	Ναι	2,46 (1,42 - 4,28)	<b>0,001</b>
<b>Χρόνια ηπατίτιδα B</b>	Όχι	1,00	
	Ναι	0,7 (0,41 - 1,22)	<b>0,209</b>
<b>ΗΚΚ</b>	1 εστία	1,00	
	πολυεστιακό	2,35 (1,35 - 4,07)	<b>0,002</b>
<b>Διάμετρος όγκου</b>		1,16 (1,1 - 1,22)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Αριθμός συνεδριών</b>		0,92 (0,79 - 1,07)	<b>0,279</b>
<b>RECIST</b>	OR	1,00*	
	NR	4,10 (2,07 – 8,12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>EASL</b>	OR	1,00	
	NR	2,75 (1,56 – 4,87)	<b>0,001</b>

\*κατηγορία αναφοράς

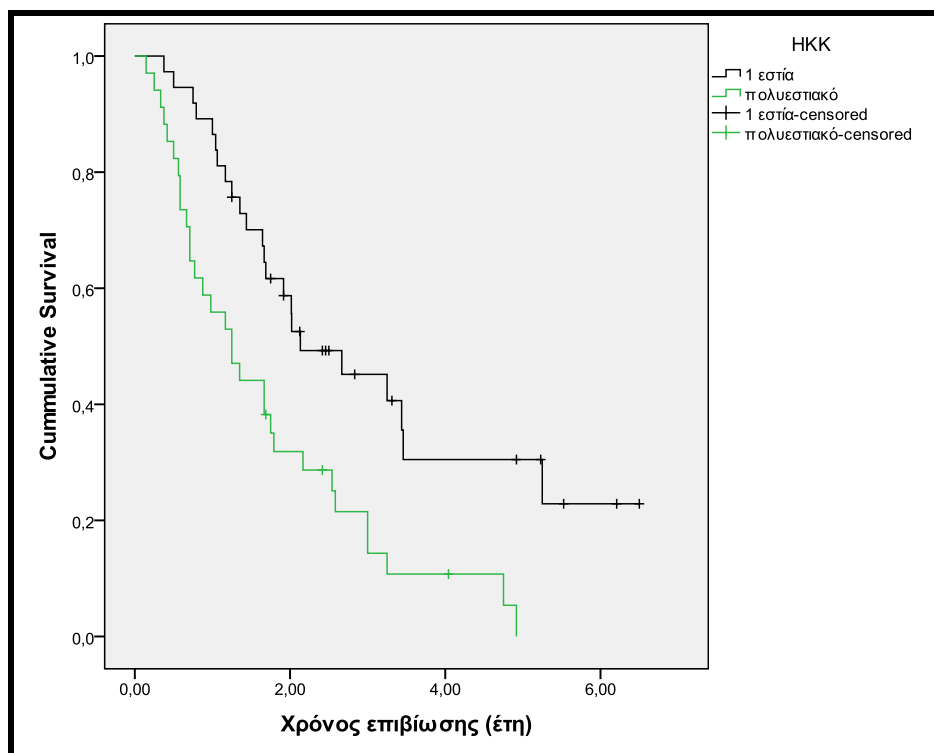
HR=Hazard ratio, ΔΕ=διαστήματα εμπιστοσύνης

Ο αριθμός εστιών, η διάμετρος του όγκου και το στάδιο κατά Child-Pugh βρέθηκαν να σχετίζονται και να προβλέπουν τον κίνδυνο των ασθενών. Ειδικότερα, οι ασθενείς με πολυεστιακό ΗΚΚ είχαν 2,35 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς με μια εστία ( $p = 0,002$ ), ενώ αύξηση της διαμέτρου του όγκου σημαίνει υψηλότερο κίνδυνο (αύξηση διαμέτρου κατά 1εκ είχε ως αποτέλεσμα μέση αύξηση του κινδύνου κατά 16%,  $p < 0,001$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς σταδίου Child B/C είχαν 4,83 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίου Child A ( $p < 0,001$ ). Τέλος, οι ασθενείς των οποίων η κίρρωση οφειλόταν στην κατάχρηση αλκοόλ είχαν 2,46 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς με μη-

αλκοολική κίρρωση ( $p < 0,001$ ). Τέλος, οι ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (NR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST και EASL ανέδειξαν 4,1 και 2,75 φορές αντιστοίχως υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (OR) ( $p < 0,001$ ).

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό εστιών του ΗΚΚ.

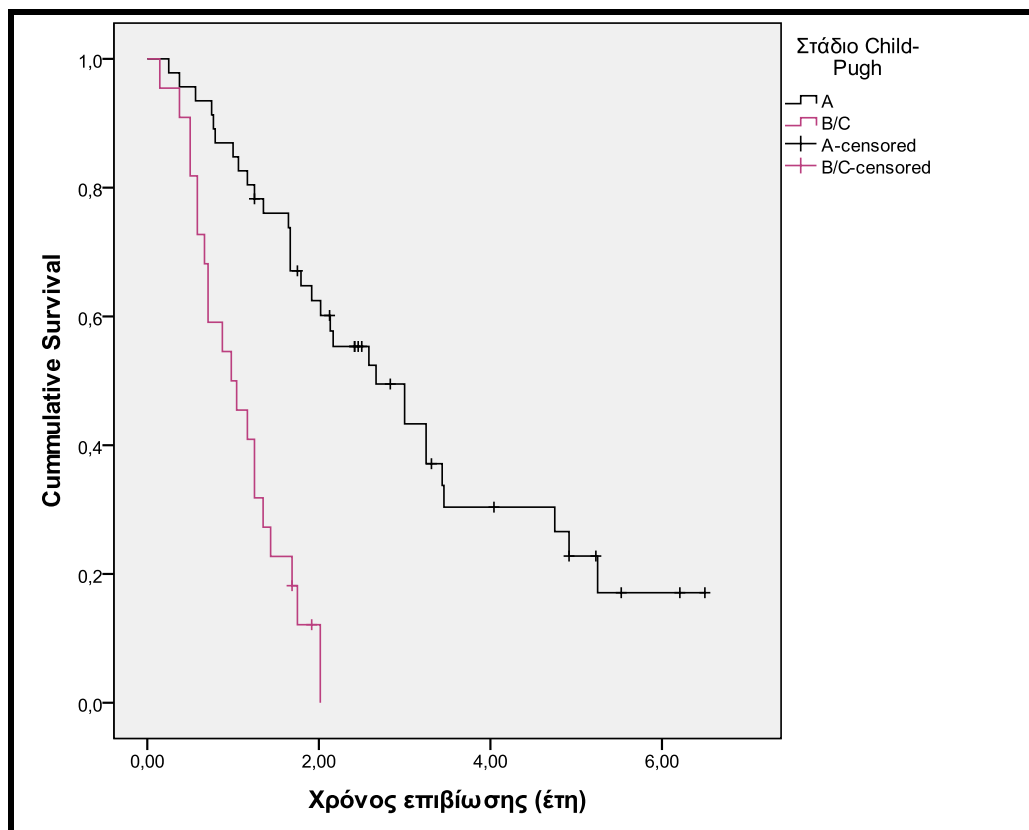
**Γράφημα 6.** Επιβίωση των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των εστιών ΗΚΚ.





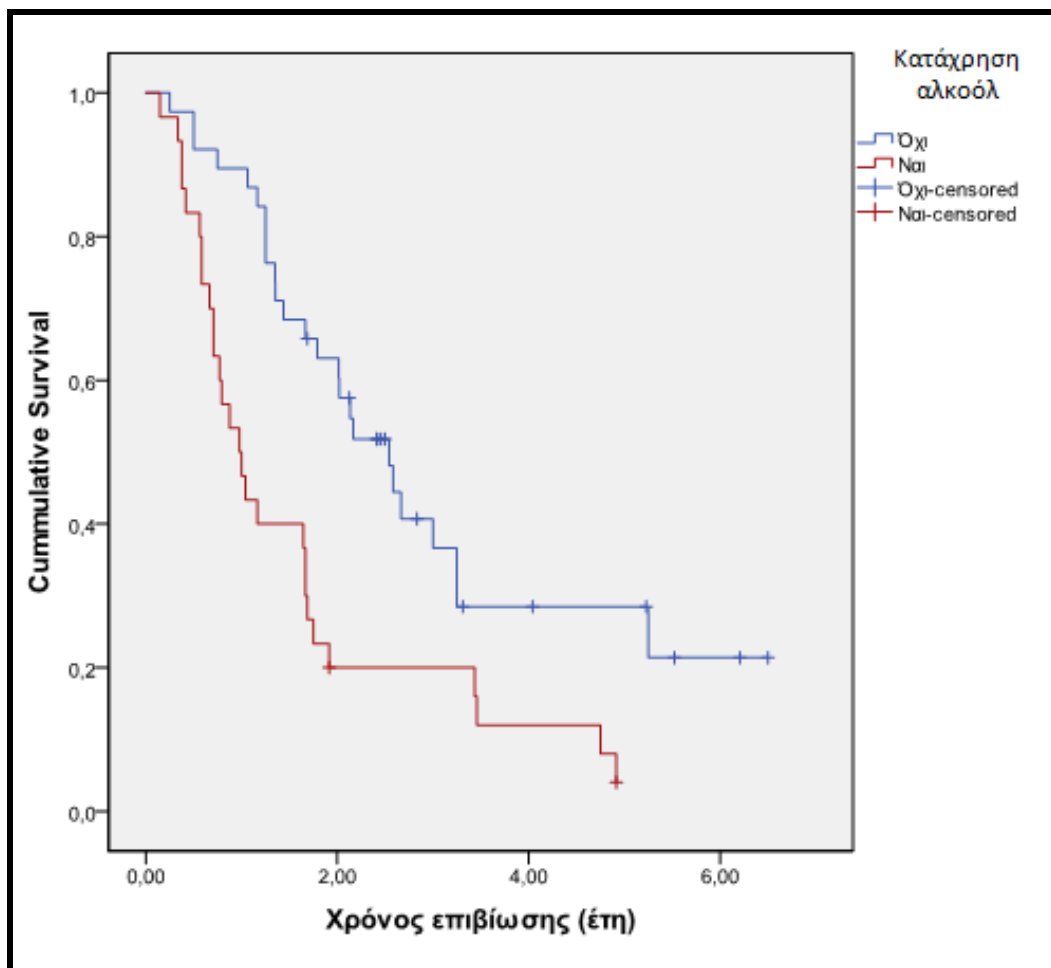
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο Child-Pugh.

**Γράφημα 7.** Επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο Child-Pugh.



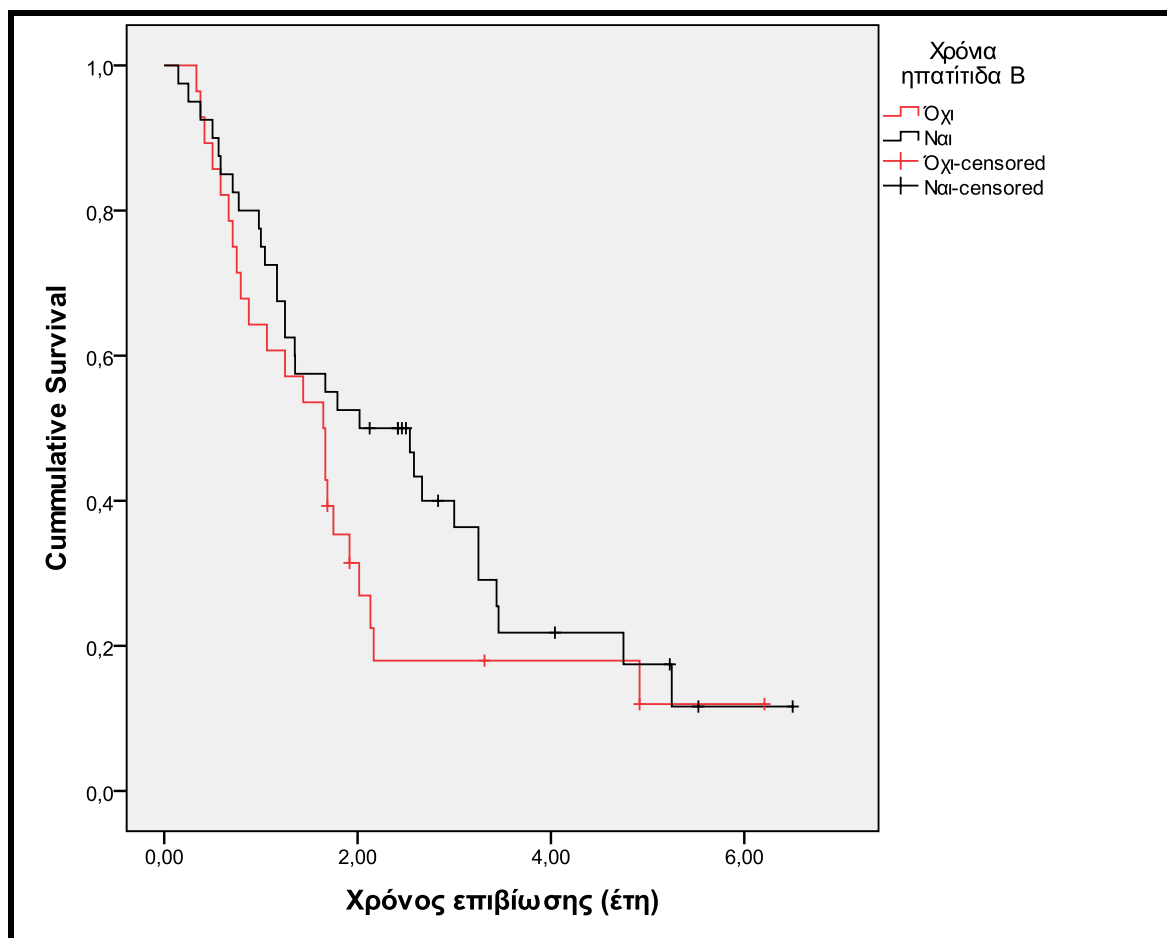
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το αν η κατάχρηση αλκοόλ ήταν το υπόστρωμα κίρρωσης.

**Γράφημα 8.** Επιβίωση ανάλογα με το αν η κατάχρηση αλκοόλ ήταν το υπόστρωμα κίρρωσης.



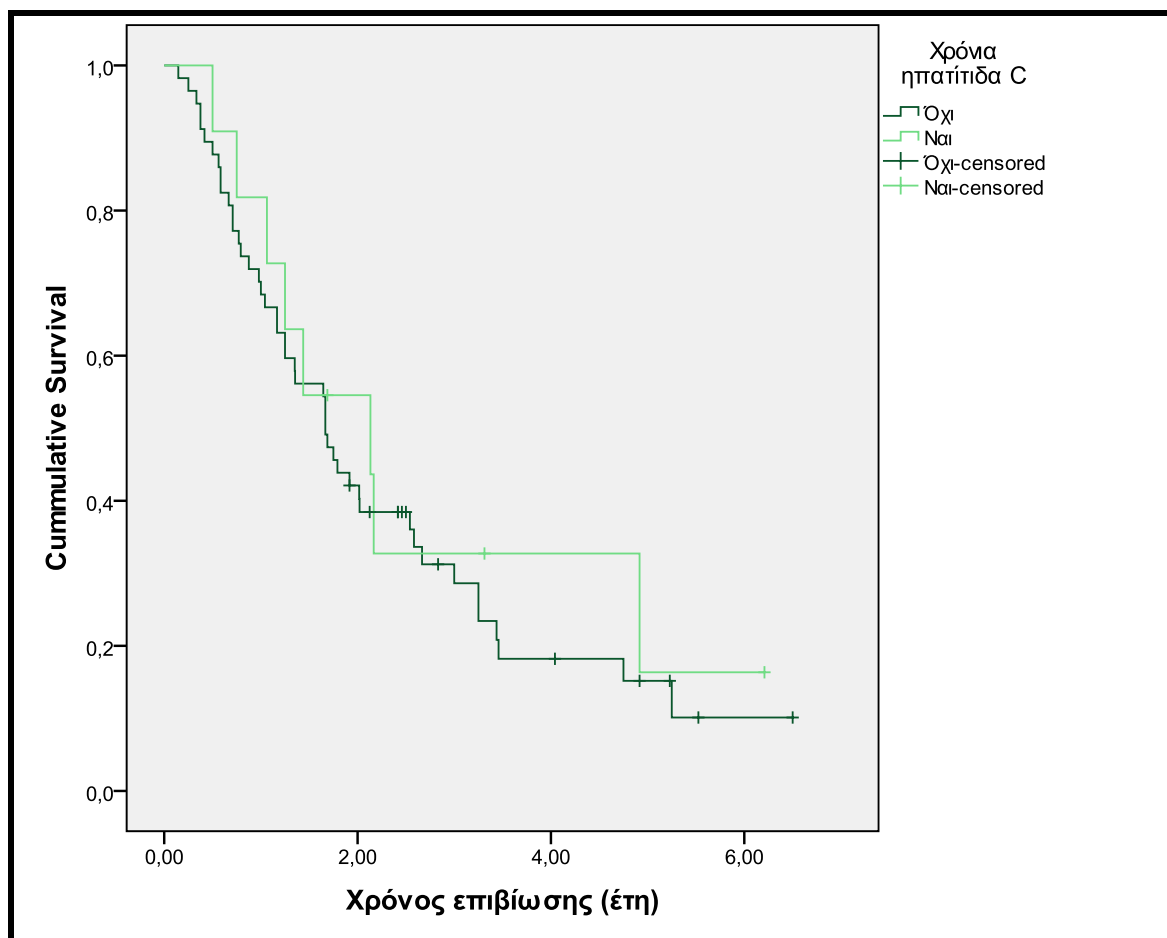
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το αν το υπόστρωμα κίρρωσης ήταν η χρόνια ηπατίτιδα Β.

**Γράφημα 9.** Επιβίωση ανάλογα με το αν το υπόστρωμα κίρρωσης ήταν η χρόνια ηπατίτιδα Β.



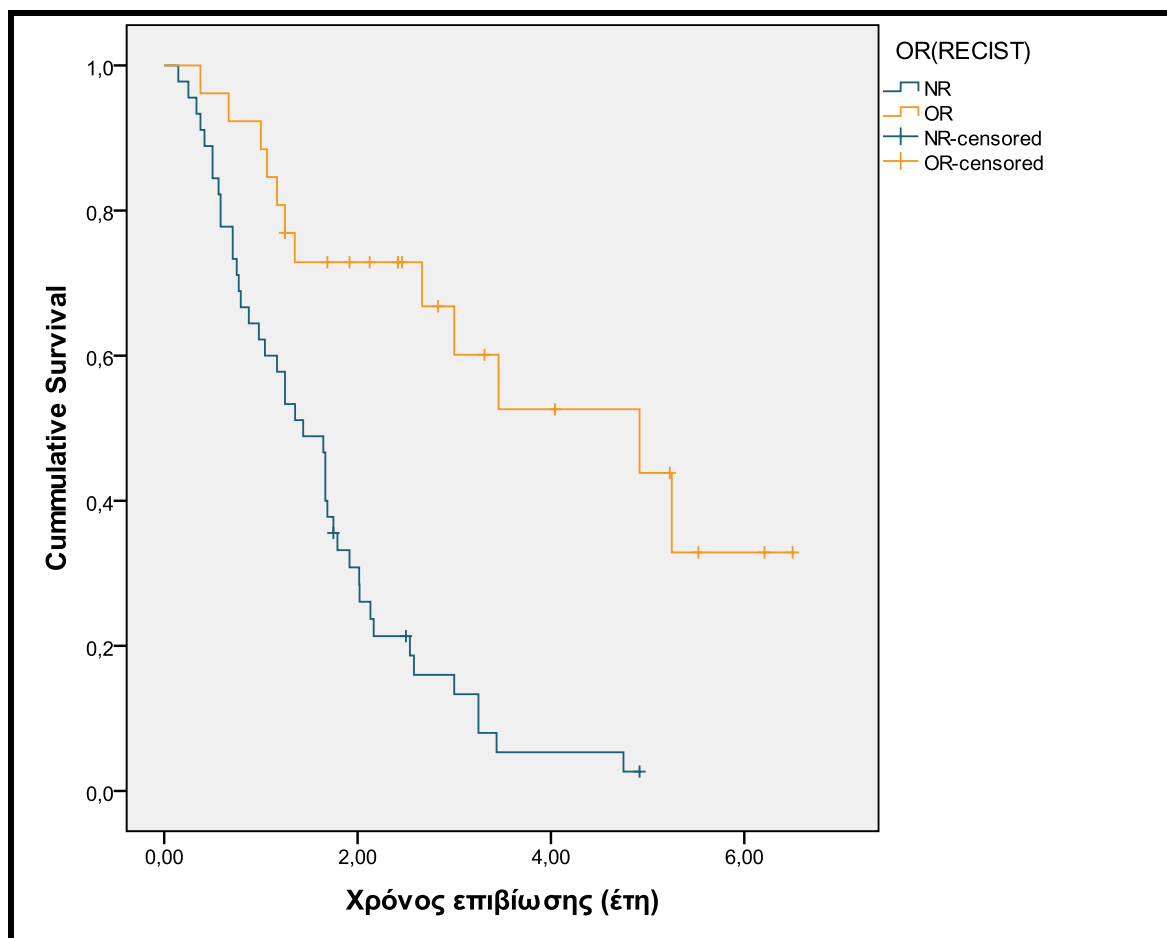
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με το αν είχαν την ηπατίτιδα C σαν υπόστρωμα κίρρωσης.

**Γράφημα 10.** Επιβίωση ανάλογα με το αν το υπόστρωμα κίρρωσης ήταν η χρόνια ηπατίτιδα C.



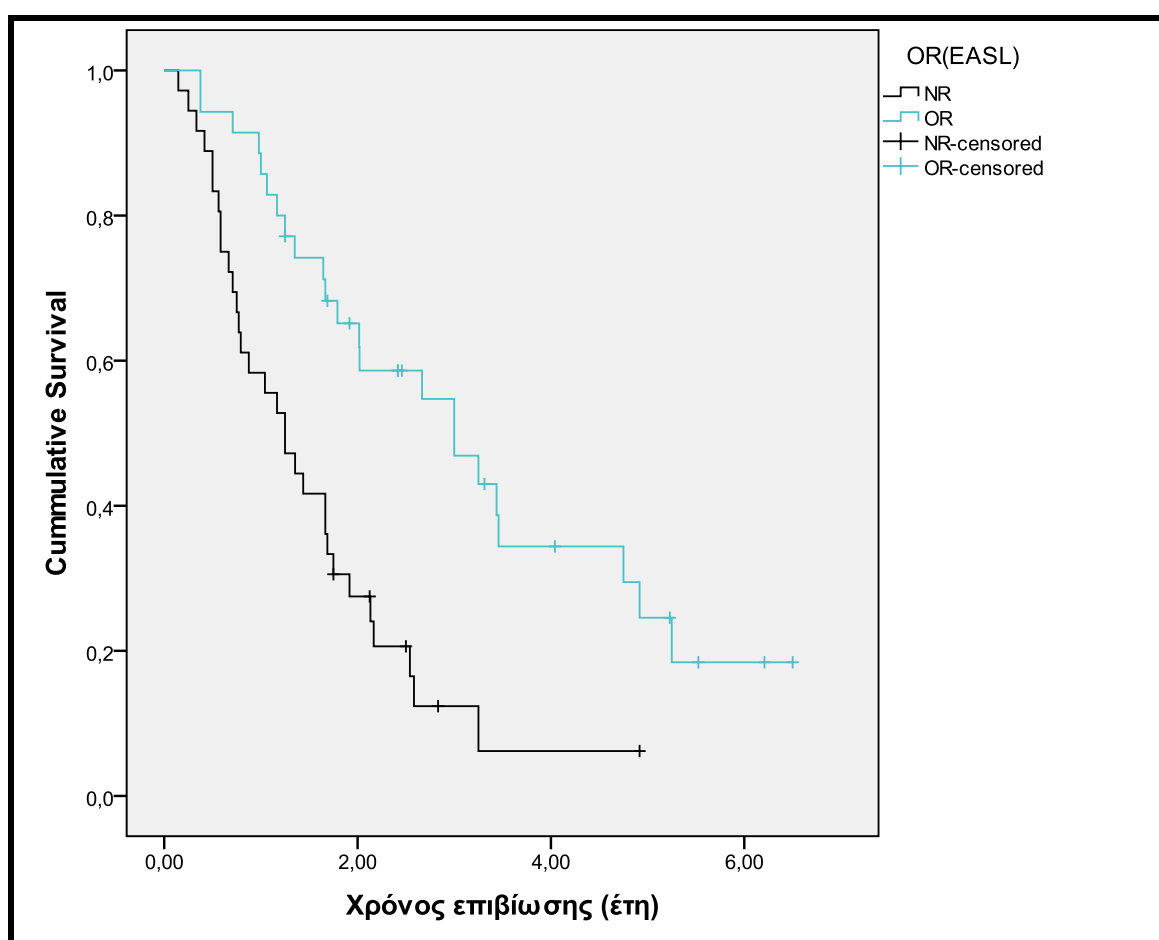
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την ταξινόμηση του αποτελέσματος κατά RECIST.

**Γράφημα 11.** Επιβίωση ανάλογα με την ταξινόμηση του αποτελέσματος κατά RECIST.



Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η επιβίωση των ασθενών ανάλογα με την ταξινόμηση του αποτελέσματος κατά EASL.

**Γράφημα 12.** Επιβίωση ανάλογα με την ταξινόμηση του αποτελέσματος κατά EASL.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής Cox ανάλυσης με ανεξάρτητες μεταβλητές βιοχημικές μετρήσεις των ασθενών πριν τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού.

**Πίνακας 9.** Μονοπαραγοντική Cox ανάλυση με ανεξάρτητες μεταβλητές βιοχημικές μετρήσεις των ασθενών πριν την επέμβαση.

	<b>HR (95%ΔΕ)</b>	<b>P</b>
<b>Πρωτεΐνες</b>	0,82 (0,55 - 1,22)	0,321
<b>Λευκωματίνη</b>	0,53 (0,32 - 0,88)	<b>0,015</b>
<b>Ολ. χολερυθρίνη</b>	1,39 (1,17 - 1,66)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Αμ. χολερυθρίνη</b>	2,62 (1,61 - 4,26)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST (ανά 100 U/L)</b>	1,21 (0,66 - 2,23)	0,541
<b>ALT (ανά 100 U/L)</b>	0,7 (0,34 - 1,44)	0,333
<b>γ-GT (ανά 100 U/L)</b>	1,61 (1,27 - 2,04)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALP (ανά 100 U/L)</b>	1,98 (1,2 - 3,27)	<b>0,008</b>
<b>LDH (ανά 100 U/L)</b>	1,27 (0,99 - 1,64)	0,062
<b>AFP (ανά 100 ng/mL)</b>	1,01 (1 - 1,01)	<b>0,013</b>

HR=Hazard ratio, ΔΕ=διαστήματα εμπιστοσύνης

Σύμφωνα με τον πίνακα, η λευκωματίνη, η ολική και άμεση χολερυθρίνη, η γ-GT, η ALP, καθώς και τα επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης προ χημειοεμβολισμού βρέθηκαν να είναι παράγοντες πρόβλεψης της επιβίωσης. Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα λευκωματίνης, αντίστοιχα μειώνεται ο κίνδυνος του ασθενούς, ενώ όσο υψηλότερη η ολική και η άμεση χολερυθρίνη, η γ-GT, η ALP και τα επίπεδα της α-φετοπρωτεΐνης, αντίστοιχα υψηλότερος ο κίνδυνος του ασθενούς.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής Cox ανάλυσης με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise).

**Πίνακας 10.** Επιβίωση-πολυπαραγοντική ανάλυση

		<b>HR (95%ΔΕ)</b>	<b>P</b>
<b>Διάμετρος όγκου</b>		1,15 (1,08 - 1,23)	<0,001
<b>Στάδιο Child-Pugh</b>	A	1,00*	
	B/C	5,94 (2,58 - 13,66)	<0,001
<b>Αλκοολική κίρρωση</b>	Όχι	1,00	
	Ναι	1,88 (1 - 3,56)	0,050
<b>EASL</b>	OR	1,00	
	NR	2,2 (1,12 - 4,33)	0,022
<b>AFP (ανά 100 ng/mL)</b>		1,01 (1 - 1,01)	0,016

\*δηλώνει κατηγορία αναφοράς

HR=Hazard ratio, ΔΕ=διαστήματα εμπιστοσύνης

Η **διάμετρος του όγκου**, το **στάδιο κατά Child-Pugh**, η **κατάχρηση αλκοόλ** ως υπόστρωμα κίρρωσης, η ταξινόμηση του αποτελέσματος βάση των κριτηρίων **EASL**



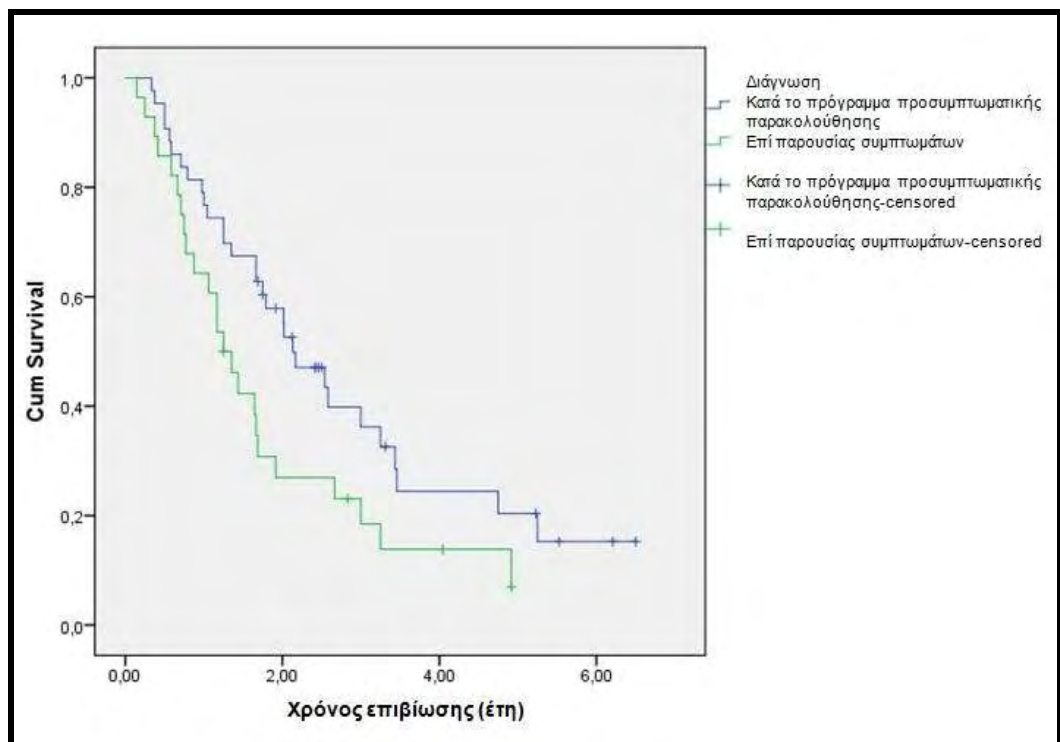
και οι προ-επεμβατικές τιμές της α-φετοπρωτεΐνης βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα και να προβλέπουν τον κίνδυνο των ασθενών. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνεται η διάμετρος του όγκου τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος των ασθενών.
- Οι ασθενείς σταδίου κατά Child-Pugh B/C είχαν 5,94 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίου A.
- Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση είχαν 1,88 φορές υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με άλλη αιτιολογία της νόσου.
- Οι ασθενείς με NR στην ταξινόμηση κατά EASL είχαν κατά 2,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους ασθενείς με OR.
- Όσο υψηλότερες ήταν οι τιμές της α-φετοπρωτεΐνης πριν τη συνεδρία τόσο υψηλότερο κίνδυνο είχαν οι ασθενείς.

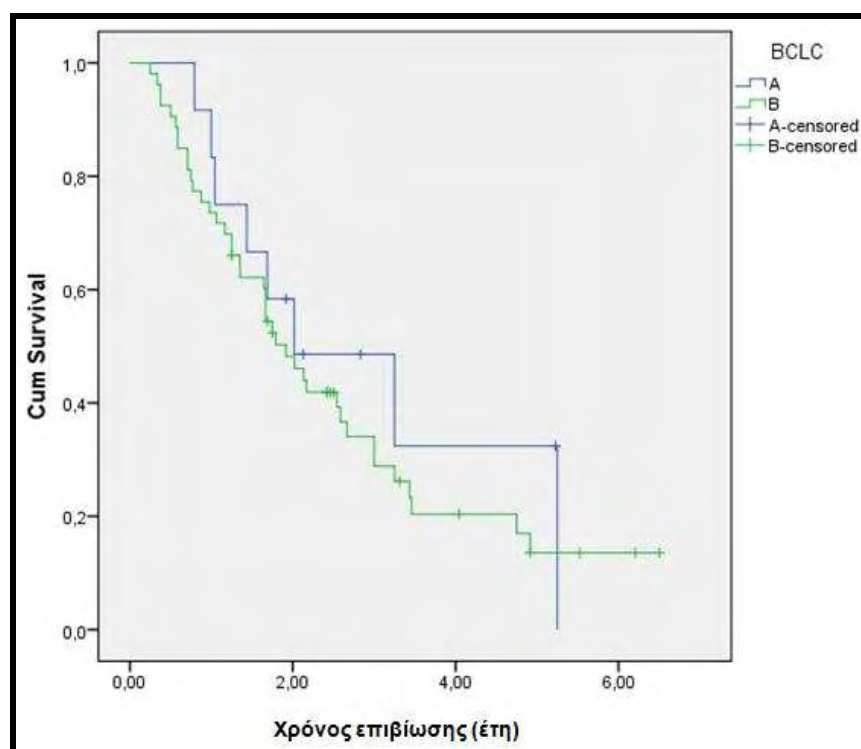
Επιπρόσθετα έγινε ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών με βάση τον τρόπο διάγνωσης του ΗΚΚ, εάν δηλαδή η διάγνωση τέθηκε στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου για ΗΚΚ ή όχι, καθώς και με βάση το στάδιο σύμφωνα με την κατάταξη BCLC.

Στο γράφημα 11 παρουσιάζεται η επιβίωση σχετιζόμενη με τη συμμετοχή στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και στο γράφημα 12 η επιβίωση σχετιζόμενη με την κατάταξη των ασθενών κατά BCLC.

**Γράφημα 11.** Επιβίωση σχετιζόμενη με τη συμμετοχή στα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου.



**Γράφημα 12.** Επιβίωση σχετιζόμενη με κατάταξη του ασθενούς κατά BCLC.



Όπως φαίνεται από τα γραφήματα, η κατάταξη των ασθενών σε στάδιο BCLC A ή B δεν επηρέασε την επιβίωση των ασθενών (HR=1.30, 95% CI: 0.61-2.78,  $p=0.498$ ). Αντιθέτως, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος βρέθηκε στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΚΚ στα πλαίσια της προσυμπτωματικής παρακολούθησης, συγκριτικά με αυτούς όπου η διάγνωση πραγματοποιήθηκε μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων (HR=0.58, 95% CI: 0.33-1.01,  $p<0.05$ ).

## 5.4. Συζήτηση

Τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις επί του θέματος αναφέρουν σημαντικό όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με ΗΚΚ που υποβάλλονται σε χημειοεμβολισμό έναντι καμιάς θεραπείας ή συστηματικής χημειοθεραπείας (202-204). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση συγκρίνοντας το όφελος επιβίωσης μεταξύ του χημειοεμβολισμού ή του εμβολισμού έναντι της συντηρητικής διαχείρισης ή μη βέλτιστης θεραπείας, ανέφερε επίσης μια σημαντική μείωση της θνησιμότητας που ευνοεί τη θεραπεία (OR), επιβεβαιώνοντας ότι ο χημειοεμβολισμός βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης (164). Στο ίδιο άρθρο το ποσοστό επιβίωσης ετησίως, στη διετία, τριετία και πενταετία ήταν  $62 \pm 20\%$ ,  $42 \pm 17\%$ ,  $30 \pm 15\%$ , και  $19 \pm 16\%$  αντίστοιχα (164). Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν  $18 \pm 9,5$  μήνες (19). Όταν λήφθηκαν υπόψη άρθρα μετά το 2000 τα ποσοστά επιβίωσης στα 1, 2, 3 και 5 χρόνια ήταν  $71 \pm 18\%$ ,  $48 \pm 16\%$ ,  $34 \pm 13\%$  και  $14 \pm 10\%$  αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρίσκονται συνεπώς εντός των ορίων που έχουν δημοσιευθεί.

Εντούτοις, αυτά τα αποτελέσματα προέρχονται από μελέτες που ποικίλουν ευρέως όσον αφορά τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και τους εμβολικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται (δοξορουβικίνη, μιτομυκίνη, σισπλατίνη, μείγματα), τη δόση τους και τα χοροδιαγράμματα των συνεδριών. Εξάλλου, απόλυτη σύγκριση με τις άλλες μελέτες δε δύναται να επιτευχθεί δεδομένου ότι σε κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονται συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, γεγονός που δε συμβαίνει στη δική μας περίπτωση, η οποία

αφορά ασθενείς της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Έτσι, έγινε μια προσπάθεια σύγκρισης των αποτελεσμάτων μας με τα αποτελέσματα μελετών με την ίδια ή παρόμοια μεθοδολογία. Η αναζήτηση στη βιβλιογραφία αποκάλυψε έξι άρθρα που πληρούσαν το παραπάνω κριτήριο (193,194,243-246). Σε αυτές τις μελέτες, οι οποίες συμπεριλάμβαναν συνολικά 372 ασθενείς, τα αναφερόμενα ποσοστά επιβίωσης στο έτος, στα δύο και στα τρία χρόνια ήταν 50-75%, 23.3-59% και 14.8-41% αντίστοιχα, τιμές που δε διαφέρουν ουσιαστικά από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Στην παρούσα μελέτη, δύο ημέρες μετά τη συνεδρία του χημειοεμβολισμού παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των INR, ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών, της γ-GT, LDH και των λευκών αιμοδαιρίων, καθώς και μια στατιστικά σημαντική μείωση στα επίπεδα των ολικών πρωτεϊνών, της λευκωματίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης, του αιματοκρίτη και των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, όταν αυτές οι εργαστηριακές μεταβολές ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια EASL, οι μόνες στατιστικά σημαντικές διαφορές που αναφέρθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (NR / OR) περιλαμβάνουν:

- τα επίπεδα της συνολικής χολερυθρίνης η οποία αυξήθηκε σημαντικά σε OR ασθενείς
- τα επίπεδα της ALP η οποία αυξήθηκε σημαντικά μετά τη διαδικασία σε OR ασθενείς αλλά μειώθηκε στατιστικά σημαντικά σε ασθενείς NR
- τα επίπεδα γ-GT, τα οποία έδειξαν μία στατιστικά σημαντική αύξηση μετά το

χημειοεμβολισμό σε NR ασθενείς συγκριτικά με τους OR ασθενείς

- τα επίπεδα της AFP η οποία μειώθηκε σημαντικά σε OR ασθενείς, αλλά δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική μεταβολή στους NR ασθενείς.

Ωστόσο, όταν οι ασθενείς της μελέτης μας ταξινομήθηκαν με βάση τα EASL κριτήρια δεν υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μεταβολή πριν και μετά το χημειοεμβολισμό στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων. Αυτό σημαίνει ότι ο έλεγχος των τιμών για τις συγκεκριμένες παραμέτρους πριν και δύο ημέρες μετά το χημειοεμβολισμό δεν μπορεί να μας παρέχει μια αρχική εκτίμηση για την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία, δεδομένου ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ OR και NR ασθενών.

Η πλειοψηφία εξάλλου των μελετών στη βιβλιογραφία έχουν δείξει μία παροδική, ελαφρά επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μετά το χημειοεμβολισμό. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι η αύξηση των τρανσαμινασών οφείλεται κυρίως στην νέκρωση του όγκου και κατά συνέπεια μπορεί να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγοντας της ανταπόκρισης στη θεραπεία (215-217,246). Από την άλλη πλευρά, άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι το φαινόμενο αυτό συνδέεται με φυσιολογική βλάβη στο ηπατικό παρέγχυμα και αντιπροσωπεύει το πιθανότερο μια αρνητική ανταπόκριση στην επεμβατική πράξη παρά όφελος (218,219). Στη μελέτη των Paye και συν, με συμμετοχή 29 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χημειοεμβολισμό και παθολογοανατομική εξέταση των μετεγχειρητικών δειγμάτων, κατέληξαν ότι η έκταση της νέκρωσης του όγκου δεν συσχετίζεται με την ανάπτυξη του συνδρόμου μετα-χημειοεμβολισμό και ότι η παροδική αύξηση των τρανσαμινασών

αντιπροσώπευει βλάβη σε φυσιολογικά ηπατοκύτταρα. Ομοίως, οι Wigmore και συν. μετά την αξιολόγηση 145 ασθενών με ΗΚΚ και ηπατικές μεταστάσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κυτταρόλυση δεν συσχετιζόταν με το ποσοστό και τη διάρκεια επιβίωσης (219). Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν επίσης τη θεωρία ότι η παροδική αύξηση των τρανσαμινασών δεν συσχετίζεται με την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία και ως εκ τούτου δεν οφείλεται σε βλάβη των νεοπλασματικών κυττάρων.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο η αλκοολική κίρρωση, η διάμετρος της βλάβης, το στάδιο κατά Child-Pugh, οι τιμές AFP προ χημειοεμβολισμού και η ταξινόμηση κατά EASL βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της επιβίωσης. Ο ρόλος του σταδίου Child-Pugh, του μεγέθους του όγκου, των προεπεμβατικών επιπέδων της AFP και του ποσοστού νέκρωσης του όγκου, έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία (178,194, 247). Ωστόσο, από την έρευνα μας στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν βρέθηκε κάποια μελέτη που να καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί πιο εμπεριστατωμένα ο ρόλος του υποστρώματος της κίρρωσης (και ειδικότερα της κατάχρησης αλκοόλ) στην ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία και τελικά στην επιβίωση. Τέλος, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συμμόρφωση με τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για το ΗΚΚ και όχι το στάδιο BCLC A ή B επηρέασαν θετικά την επιβίωση των ασθενών.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση έγινε επιλογή των κριτηρίων κατά EASL κριτήρια, επειδή περιγράφουν καλύτερα την επίδραση της θεραπείας (κατά τη μέτρηση της

αναλογίας της νέκρωσης λαμβάνουν υπόψη τη μη-ενίσχυση μέρους του όγκου). Εξάλλου, τα κριτήρια RECIST, αναθεωρήθηκαν το 2010, ενώ πρόσφατη μελέτη αναγνωρίζει ως πλέον ενδεδειγμένα κριτήρια για την αξιολόγηση των ΗΚΚ που αντιμετωπίζονται με χημειοεμβολισμό τα κριτήρια EASL και mRECIST (207,208). Η ανάγκη να αξιολογηθεί η νέκρωση αναδεικνύεται επίσης στη μελέτη μας, από τις περιπτώσεις με πλήρη ανταπόκριση με τη χρήση των κριτηρίων EASL αλλά όχι με τα κριτήρια RECIST.

Η ασφάλεια της θεραπείας αποδεικνύεται από το χαμηλό ποσοστό των σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με τη θεραπεία και της μικρής θνησιμότητας.

Η επανάληψη των συνεδριών έγινε «on demand», δηλαδή κατά περίπτωση, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Η απόφαση για συνέχιση των συνεδριών TACE ελήφθη από μια διεπιστημονική ομάδα, αποτελούμενη από ηπατολόγους, χειρουργούς και επεμβατικούς ακτινολόγους. Η κατά περίπτωση απόφαση για συνέχιση των συνεδριών αναφέρεται ως προτιμότερη από την τήρηση συγκεκριμένου χρονοδιαγράμματος σε πολλές μελέτες (164,194). Εξάλλου, η επανάληψη των συνεδριών μεγιστοποιεί την ανταπόκριση στη θεραπεία και βελτιώνει την επιβίωση (192-194). Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση ενός ασθενούς, ο οποίος πέτυχε πλήρη ανταπόκριση μετά από 6 συνεδρίες χημειοεμβολισμού.

Μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης αποτελούν ο μικρός αριθμός των ασθενών και η ετερογένειά τους. Δεδομένου ωστόσο ότι η μελέτη αφορούσε την καθημερινή κλινική πρακτική, εξ ορισμού ο πληθυσμός δεν μπορούσε να είναι ομοιογενής.



Εξάλλου, αν και υπάρχουν δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του ΗΚΚ, πολλές φορές στην ιατρική πράξη αυτές οι οδηγίες μπορεί να διευρυνθούν, μετά ασφαλώς πλήρη εκτίμηση της νόσου κάθε ασθενούς από διεπιστημονική ομάδα, όπως έγινε στην παρούσα μελέτη. Η διεύρυνση εξάλλου αυτών των κριτηρίων περιγράφεται και σε άλλες μελέτες, όπως για παράδειγμα στην εργασία των Piscaglia και συν το 2010 (242). Επιπρόσθετα, ανομοιογενής πληθυσμός περιλαμβάνεται συχνά σε άρθρα που αφορούν την αποτελεσματικότητα του χημειοεμβολισμού σε ασθενείς στην καθημερινή κλινική πράξη (194,248). Όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών, αν και μικρός, δε διαφέρει σημαντικά από τον αριθμό των ασθενών που περιλαμβάνονται στις περισσότερες μελέτες.

Άλλο σχετικό μειονέκτημα της μελέτης είναι η χρήση της Υπολογιστικής Τομογραφίας ως κύριο εργαλείο εκτίμησης του αποτελέσματος της θεραπείας. Δεδομένου ότι η λιπιδόλη έχει υψηλές τιμές πυκνότητας στην Υπολογιστική Τομογραφία (περίπου 500HU), πιθανών απέκρυψε την παρουσία μικρών περιοχών αρτηριακής ενίσχυσης (υπολλειμματικός όγκος), γεγονός που ίσως είχε συνέπειες στη διαχείριση και τελικά στην επιβίωση των ασθενών της μελέτης.

## 5.5. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, ο διαδερμικός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για τη θεραπεία των ανεγχείρητων ΗΚΚ. Οι διακυμάνσεις που σημειώθηκαν στις βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις πριν και μετά τις συνεδρίες του χημειοεμβολισμού δεν σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με την επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο, η επιβίωση σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με το φορτίο του όγκου, την ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια EASL, την κατάχρηση οινόπνεύματος (ως υπόστρωμα της κίρρωσης) και τα επίπεδα AFP πριν τη συνεδρία. Επίσης η συμμόρφωση με τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΗΚΚ σχετίζεται επίσης με σημαντικά καλύτερη επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς.

## Κεφάλαιο 6 Σύνοψη διατριβής

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του διαδερμικού ενδαρτηριακού χημειοεμβολισμού (TACE) σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, στα πλαίσια της κλινική πράξης. Επιπρόσθετα, αναλύεται η επιβίωση των ασθενών και οι δυνητικοί παράγοντες που την επηρεάζουν.

Η μελέτη αυτή διεξήχθη κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιούνιο του 2003 έως και τον Σεπτέμβριο του 2010. Συμπεριλήφθησαν ασθενείς με κίρρωση και ΗΚΚ, οι οποίοι ήταν ακατάλληλοι για χειρουργική εκτομή ή μεταμόσχευση σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης BCLC, καθώς και ασθενείς ακατάλληλοι για άλλες διαδερμικές θεραπείες. Η διάγνωση του ΗΚΚ έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του ήπατος (European Association for the study of the Liver-EASL) (49,50,92). Ο προεπεμβατικός έλεγχος περιλάμβανε ΥΤ Άνω κοιλίας, μέτρηση των επιπέδων της άλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό, βιοχημικός και αιματολογικός έλεγχος, καθώς και έλεγχος της πηκτικότητας μία ημέρα πριν τη συνεδρία. Απόφαση για τη διενέργεια χημειοεμβολισμού λαμβάνονταν από διεπιστημονική επιτροπή αποτελούμενη από επεμβατικούς ακτινολόγους, ηπατολόγους και χειρουργούς ήπατος.

Η διαδικασία του χημειοεμβολισμού περιελάμβανε καθετηριασμό των τροφοφόρων αγγείων του όγκου και ενδαρτηριακή χορήγηση διαλύματος πλατίνας 100mg, δοξορουβικίνης 50mg, λιπιοδόλης 10ml, υδατοδιαλυτού μη ιονικού σκιαγραφικού

μέσου 10-15ml και 10 ml φυσιολογικού ορού. Ασθενείς με πολλαπλές εστίες και πολλαπλά τροφοφόρα αγγεία αντιμετωπίζονταν με λοβαίο χημειοεμβολισμό στο επίπεδο της δεξιάς ή της αριστερής ηπατικής αρτηρίας, ενώ ασθενείς με μονήρη εστία αντιμετωπίζονταν με εκλεκτικό ή υπερεκλεκτικό χημειοεμβολισμό, με την προώθηση (μικρο)καθετήρων στο τροφοφόρο αγγείο της βλάβης. Χορήγηση εμβολικών υλικών (embospheres) πραγματοποιήθηκε μόνο στις περιπτώσεις εκλεκτικού ή υπερεκλεκτικού χημειοεμβολισμού.

Η παρακολούθηση του αποτελέσματος των συνεδριών περιελάμβανε τη διενέργεια Υπολογιστικής Τομογραφίας άνω κοιλίας μετά πάροδο περίπου ενός μηνός από την επεμβατική συνεδρία. Για την αξιολόγηση του αποτελέσματος χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια Recist και EASL. Στα πλαίσια επίσης της παρακολούθησης των ασθενών περιλαμβανόταν μέτρηση των επιπέδων της άλφα-φетоπρωτεΐνης ένα μήνα μετά τη συνεδρία και εξαμηνιαίως (σύμφωνα με το πρωτόκολλο του προσυμπτωματικού ελέγχου), καθώς και τακτική παρακολούθηση στα Εξωτερικά Ιατρεία του Ηπατολογικού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Οι συνεδρίες επαναλαμβάνονταν κατά περίπτωση ("on demand") με μεσοδιαστήματα περίπου δύο μηνών, ανάλογα με τα ευρήματα της Υπολογιστικής Τομογραφίας και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι συνεδρίες συνεχίζονταν μέχρι την πλήρη νέκρωση του όγκου (σύμφωνα με τα κριτήρια της YT) ή μέχρι την αναγνώριση μη ανταπόκρισης (αύξηση του όγκου ή εμφάνιση νέων εστιών).

Ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη υπολογίστηκε από την ημερομηνία της πρώτης συνεδρίας χημειοεμβολισμού, έως και το Σεπτέμβριο του 2010, οπότε και τελείωσε η μελέτη. Ως θάνατος σχετιζόμενος με το

χημειοεμβολισμό ορίστηκε κάθε θάνατος που συνέβη εντός 60 ημερών από τη συνεδρία. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 24.6 μήνες.

Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση των συμμετεχόντων, έγινε πολυμεταβλητή ανάλυση επιβίωσης με χρήση μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional-hazard models) με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise) με  $p_{\text{entry}}=0,05$  και  $p_{\text{removal}}=0,10$  από την οποία προέκυψαν σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ). Για την απεικόνιση της αθροιστικής πιθανότητας επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier.

Συνολικά στη μελέτη μας συμμετείχαν 71 ασθενείς, 61 άντρες (85.9%) και 10 γυναίκες (14.1%), ηλικίας από 43-86 ετών με μέση ηλικία τα 68 έτη. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν 1 εστία ΗΚΚ με το ποσοστό να φτάνει το 52,1%. Η μέση διάμετρος του όγκου των ασθενών ήταν 7,4εκ ( $\pm 5,5$ ). Όλοι οι ασθενείς είχαν κίρρωση με κύριο υπόστρωμα τη χρόνια ηπατίτιδα Β (40/71; 56.3%) και δευτερευόντως την κατάχρηση αλκοόλ (30/71; 42.3%). 53/71 ασθενείς (74.6%) ασθενείς ήταν σταδίου κατά BCLC Β, 12 ασθενείς σταδίου Α (16.9%), 2 ασθενείς σταδίου C και 4 ασθενείς σταδίου D.

Οι περισσότεροι ασθενείς (43/71 – 60.6%) ήταν ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση του ΗΚΚ, η οποία έγινε στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου λόγω υποκείμενων χρόνιων ηπατικών νοσημάτων. Στους λοιπούς ασθενείς η υπόνοια ΗΚΚ τέθηκε μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω παρουσίας συμπτωμάτων. Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 153 συνεδρίες TACE (μέσος όρος ανά ασθενή: 2.16).

Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης και το ποσοστό ελέγχου της νόσου βρέθηκαν 49.3% και 91.6% αντίστοιχα σύμφωνα με τα κριτήρια EASL. Το ποσοστό θνησιμότητας σχετιζόμενης με το χημειοεμβολισμό ήταν 1.4%. Το σύνδρομο μετά εμβολισμό, συνιστώμενο από ήπιο-μέτριο κοιλιακό άλγος, χαμηλή πυρετική κίνηση, λευκοκυττάρωση, αύξηση των τρανσαμινασών και της TKE, παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς και ήταν αυτοπεριοριζόμενο. Όσον αφορά στα εργαστηριακά ευρήματα υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση του INR, των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), της ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, των τρανσαμινασών (AST, ALT), της γάμμα γλουταμυλ-τρανφεράσης (γ-GT) και της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) 2 ημέρες μετά τη συνεδρία. Αντιθέτως, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης, της λευκωματίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), του αιματοκρίτη (HCT) και του αριθμού των αιμοπεταλίων (PLT) μετά τη συνεδρία. Οι ασθενείς στη συνέχεια ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με τα αποτελέσματα κατά EASL : στους ασθενείς που παρουσίασαν ανταπόκριση OR (Objective Response= PR +CR) και σε αυτούς που δεν είχαν ανταπόκριση NR (No Response). Στη συνέχεια εξετάστηκαν οι μεταβολές των εργαστηριακών παραμέτρων στις δύο αυτές ομάδες των ασθενών, όπου δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση.

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης των ασθενών της μελέτης ήταν 2.5 χρόνια (SE = 0.3) και ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 1.8 έτη. Η πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών στους 6 μήνες ήταν 91.6% (SE=3.3%) και στον ένα χρόνο 73.2% (SE=5,3%). Επίσης, η πιθανότητα διετούς και τριετούς επιβίωσης των ασθενών ήταν 45.4% (SE=6.0%) και 33.2% (SE=5.9%) αντίστοιχα. Τέλος, η πιθανότητα 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών

ήταν 14.9% (SE=5.1%). Στην πολυπαραγοντική Cox ανάλυση βρέθηκε ότι η διάμετρος του όγκου, το στάδιο κατά Child-Pugh, η κατάχρηση αλκοόλ ως υπόστρωμα κίρρωσης, η ταξινόμηση του αποτελέσματος βάση των κριτηρίων EASL και οι προ-επεμβατικές τιμές της α-φετοπρωτεΐνης σχετίζονται ανεξάρτητα και προβλέπουν τον κίνδυνο των ασθενών. Η κατάταξη των ασθενών σε στάδιο BCLC A ή B δεν επηρέασε την επιβίωση των ασθενών (HR=1.30, 95% CI: 0.61-2.78, p=0.498). Αντιθέτως, στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος κίνδυνος βρέθηκε στους ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΗΚΚ στα πλαίσια της προσυμπτωματικής παρακολούθησης, συγκριτικά με αυτούς όπου η διάγνωση πραγματοποιήθηκε μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων (HR=0.58, 95% CI: 0.33-1.01, p<0.05).

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, ο διαδερμικός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για τη θεραπεία των ανεγχείρητων ΗΚΚ. Οι διακυμάνσεις που σημειώθηκαν στις βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις πριν και μετά τις συνεδρίες του χημειοεμβολισμού δεν σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με την επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο, η επιβίωση σχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο με το φορτίο του όγκου, την ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια EASL, την κατάχρηση οινόπνευματος (ως υπόστρωμα της κίρρωσης) και τα επίπεδα AFP πριν τη συνεδρία. Επίσης η συμμόρφωση με τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΗΚΚ σχετίζεται επίσης με σημαντικά καλύτερη επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς. Από αυτούς τους παράγοντες, μόνο η κατάχρηση αλκοόλ δεν έχει επισημανθεί σε άλλη μελέτη στη βιβλιογραφία ως προγνωστικός παράγοντας

επιβίωσης, επομένως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί πιο εμπειριστατωμένα ο ρόλος της ως υπόστρωμα της κίρρωσης.



## **Συντομογραφίες**

AASLD= American Association for the Study of Liver Diseases

ALP=alkaline phosphatase-αλκαλική φωσφατάση

ALT=alanine aminotransferase-αμινοτρανφεράση της αλανίνης

AST=aspartate aminotransferase-ασπαρτική αμινοτρανφεράση

BCLC=Barcelona Clinic Liver Cancer

CI=confidence intervals

CR=Complete Response

ΔΕ=Διαστήματα εμπιστισύνης

DR=Disaese control rate

EASL=European Association for the Study of Liver

EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Γ-GT= Gamma-glutamyl transreptidase- γάμμα γλουταμυλ-τρανσφεράση

INR=Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (εργαστηριακή εξέταση πηκτικότητας αίματος που βασίζεται στον χρόνο προθρομβίνης

HBV=Hepatitis B virus

HCV=Hepatitis C virus

ΗΚΚ=Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

ΗΤ=αιματοκρίτης

HR=Hazard ratio

LDH=γαλακτική αφυδρογονάση

NR=No Response

OR= Objective Response

PD=Progressive Disease

PLTS=αιμοπετάλια

PR=Partial Response

RECIST= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SD=Stable Disease

SE=standard error

WBC=λευκά αιμοσφαίρια

## **Βιβλιογραφία**

- [1] Moore, Keith L. Color atlas of clinical embryology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1997.
- [2] Αγγελοπούλου Ρ. Εμβρυολογία. Αθήνα: Π.Χ.Πασχαλίδης; 1993.
- [3] Kahle W, Leonhardt H, Platzer W- μετάφραση Ν. Παπαδόπουλος. Εγχειρίδιο ανατομικής του ανθρώπου. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 1985.
- [4] Michels NA. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1955.
- [5] Lee WK, Chang SD, Duddalwar VA, Comin JM, Perera W, Lau WF, et al. Imaging Assessment of Congenital and Acquired Abnormalities of the Portal Venous System. Radiographics 2011; 31(4):905-26.
- [6] Ito K, Matsunaga N, Mitchell DG, Fujita T, Honjo K, Awaya H, et al. Imaging of congenital abnormalities of the portal venous system. AJR 1997; 168(1): 233-7.
- [7] Covey AM, Brody LA, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Brown KT. Incidence, patterns, and clinical relevance of variant portal vein anatomy. AJR 2004; 183(4): 1055-64.
- [8] Prokop M, Galanski M-μετάφραση Τσιρκινίδης Π. Ελικοειδής και Πολυτομική Υπολογιστική Τομογραφία του Σώματος. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Χ. Βασιλειάδης, 2005
- [9] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010; 127: 2893-917.

- [10] Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16.
- [11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–45
- [12] Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 318: 1129-33.
- [13] EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):908-43.
- [14] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
- [15] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-50.
- [16] MacDonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1657-63
- [17] Carr BI. Hepatocellular Cancer. DIAGNOSIS AND TREATMENT. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, 2005.
- [18] Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010; 42 (Suppl 3): S206-14.

- [19] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118-27.
- [20] Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008; 48: 137-45.
- [21] Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Join point regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *Int J Cancer* 2009; 124: 443-48.
- [22] Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006; 130: 703-14.
- [23] Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010; 138: 513-21.
- [24] Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, Reddy RK, Martin P, Gores G, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(9): 2060-3.
- [25] Hadziyannis S, Tabor E, Kaklamani E, Tzonou A, Stuver S, Tassopoulos N, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infections in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60: 627-31.
- [26] Trichopoulos D, Gerety RJ, Sparos L, Xirouchaki E, Sparros L, Munoz N, et al. Hepatitis B and primary hepatocellular carcinoma in a European population. *Lancet* 1978; 2: 1217-9.

- [27] Zavitsanos X, Hatzakis A, Kaklamani E, Tzonou A, Toupadaki N, Broeksma C, et al. Association between hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma using assays based on structural and nonstructural hepatitis C virus peptides. *Cancer Res* 1992; 52(19): 5364-7.
- [28] Raptis, J. Koskinas, T. Emmanouil, S. Hadziyannis. Changing relative roles of hepatitis B and C viruses in the aetiology of hepatocellular carcinoma in Greece. Epidemiological and clinical observations. *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10 (6): 450-4.
- [29] Syrsa V, Touloumi G, Tassopoulos NC, Ketikoglou I, Vafiadis I, Hatzis G, et al. Reconstructing and predicting the hepatitis C virus epidemic in Greece: increasing trends of cirrhosis and hepatocellular carcinoma despite the decline in incidence of HCV infection. *J Viral Hepat.* 2004 Jul;11(4):366-74.
- [30] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Touloumi G, Vourli G, Raptopoulou-Gigi M, Vafiadis-Zoumbouli I, et al. Virological suppression does not prevent the development of hepatocellular carcinoma in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with cirrhosis receiving oral antiviral(s) starting with lamivudine monotherapy: results of the nationwide HEPNET. Greece cohort study. *Gut* 2011; 60: 1109-16.
- [31] Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE, et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet. Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1121-30.

- [32] Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-56.
- [33] Koumati E, Stefos A, Zachou K, Papadamou P, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Hepatocellular Carcinoma: clinical characteristics of the disease in Central Greece. *Eur J Intern Med* 2011;22(Suppl 1): S50
- [34] Kudo M. Multistep human hepatocarcinogenesis: correlation of imaging with pathology. *J Gastroenterol* 2009; 44: 112-8.
- [35] Efremidis SC, Hytioglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. *Eur Radiol* 2002; 12: 753-64.
- [36] Hayashi M, Matsui O, Ueda K, Kawamori Y, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Correlation between the blood supply and grade of malignancy of hepatocellular nodules associated with liver cirrhosis: evaluation by CT during intraarterial injection of contrast medium. *AJR* 1999; 172:969-76.
- [37] International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995; 22: 983-93.
- [38] The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: A Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia *Hepatology*. 2009; 49(3): 1058
- [39] World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009;84;405–420.).
- [40] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.

- [41] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [42] de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S75-87.
- [43] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
- [44] Forner AM, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma *Lancet* 2012; 379: 1245-55.
- [45] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
- [46] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
- [47] Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-8.
- [48] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
- [49] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the



- Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2002; 35: 421-30.
- [50] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208-36.
- [51] Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. Semin Liver Dis 2005; 25: 133-42.
- [52] Lee MW, Kim YJ, Park HS, Yu NC, Jung SI, Ko SY, et al. Targeted sonography for small hepatocellular carcinoma discovered by CT or MRI: factors affecting sonographic detection. AJR 2010; 194: W396-400.
- [53] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol 2003; 39: 1076-84.
- [54] Larcos G, Sorokopud H, Berry G, Farrell GC. Sonographic screening for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis or cirrhosis: an evaluation. AJR 1998; 171: 433-5.
- [55] Gheorghe L, Iacob S, Iacob R, et al. Real time elastography—A non-invasive diagnostic method of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Gastrointest Liver Dis 2009;18:439-46.
- [56] Ishiguchi T, Shimamoto K, Fukatsu H, Yamakawa K, Ishigaki T. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma [review]. Semin Surg Oncol 1996; 12: 164-9.
- [57] Murakami T, Kim T, Takamura M, Hori M, Takahashi S, Federle MP, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: detection with double arterial phase multi-detector row helical CT. Radiology 2001; 218: 763-7.

- [58] Di Martino M, De Filippis G, De Santis A, Geiger D, Del Monte M, Lombardo CV, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prospective comparison of US, CT and MR Imaging. *Eur Radiol* 2012; Nov 18.
- [59] Guan YS, Zheng XH, Zhou XP Huang J, Sun L, Chen X, et al. Multidetector CT in evaluating blood supply of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterialchemoembolization. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2127-9.
- [60] Zhang G, Zhou XP, Guan YS. A study of the relationship between the blood supplies and iodized oil deposition in primary liver cancer after TACE. *J Med Imaging* 2004; 14: 718-21.
- [61] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*. 2011; 36(3): 264-72.
- [62] Young NP, Myeong-Jin K. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic Correlation. *Abdom Imaging* (2011) 36:232–243
- [63] Semelka RC. *Abdominal- Pelvic MRI*, Hoboken, New Jersey: Wiley; 2006
- [64] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-42.
- [65] Ayuso C, Rimola J, García-Criado A. Imaging of HCC. *Abdom Imaging*. 2012 Apr;37(2):215-30
- [66] Imai Y, Murakami T, Yoshida S, Nishikawa M, Ohsawa M, Tokunaga K, et al. Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance images of

- hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading. *Hepatology* 2000; 32(2): 205-12.
- [67] Huppertz A, Haraida S, Kraus A, Zech CJ, Scheidler J, Breuer J et al. Enhancement of focal liver lesions at gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with histopathologic findings and spiral CT—initial observations. *Radiology* 2005; 234: 468-78.
- [68] Kogita S, Imai Y, Okada M, Kim T, Onishi H, Takamura M et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images of hepatocellular carcinoma: correlation with histological grading and portal blood flow. *Eur Radiol* 2010; 20(10): 2405-13.
- [69] Frericks B, Loddenkemper CH, Huppertz A, Valdeig S, Stroux A, Seja M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of hepatocellular carcinoma and cirrhotic liver enhancement using Gd-EOB-DTPA. *AJR* 2009; 193: 1053-60.
- [70] Takayasu K. Hepatic angiography. In: *Liver Cancer* (Okuda K, Tabor E, eds.), Churchill Livingstone, New York, 1997, p. 347.
- [71] Kwan SW, Fidelman N, Ma E, Kerlan RK, Yao FY. Imaging Predictors of the Response to Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Radiological- Pathological Correlation *LIVER TRANSPLANTATION* 2012; 18: 727-36.
- [72] Wu HB, Wang QS, Li BY, Li HS, Zhou WL, Wang QY. F-18 FDG in conjunction with 11C-choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Nucl Med* 2011; 36: 1092-7.

- [73] Saffroy R, Pham P, Reffas M, Takka M, Lemoine A, Debuire B. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1169-79.
- [74] Malaguarnera G, Giordano M, Paladina I, Berretta M, Cappellani A, Malaguarnera M. Serum Markers of Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2744–55
- [75] Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254-8.
- [76] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1592-6.
- [77] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):97-104.
- [78] Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with a special reference to small early stage tumor. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 287-96.
- [79] El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA, et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. *J Hepatol* 2006; 44:158-66.
- [80] Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42(Suppl 3):S223-7.

- [81] Zapf J, Futo E, Peter M, Froesch ER. Can “big” insulin-like growth factor II in serum of tumor patients account for the development of extrapancreatic tumor hypoglycemia? *J Clin Investigation* 1992; 90: 2574-84.
- [82] Kew MC, Fisher JW. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 2485-8.
- [83] Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, Lee SD, Yeh SH. Hypercalcemia and parathyroid hormonelated protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13: 311-5.
- [84] Kew MC, Leckie BJ, Greeff MC. Arterial hypertension as a paraneoplastic phenomenon in hepatocellular carcinoma. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2111-3.
- [85] Kew MC, Kirschner MA, Abrahams GE, Katz M. Mechanism of feminization in primary liver cancer. *New Engl J Med* 1977; 96: 1084-8.
- [86] Stein CM, Gelfand M. Hepatocellular carcinoma presenting as a fever of undetermined origin. *Cent Afr J Med* 1985; 31: 21,22.
- [87] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1527-36
- [88] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003; 124(1): 91-6
- [89] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-28.

- [90] A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
- [91] Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): Its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207-15.
- [92] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
- [93] Forner A, Reig M, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
- [94] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133-41
- [95] Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 94: 1760-9.

- [96] Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54: 419-25.
- [97] Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, Isomoto H, Takeshima F, Hayashida Ket al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 805-11.
- [98] Toyoda H, Kumada T, Osaki Y Oka H, Urano F, Kudo M, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1528-36.
- [99] Yau T, Yao TJ, Chan P Ng K, Fan ST, Poon RT. A new prognostic score system in patients with advanced hepatocellular carcinoma not amendable to locoregional therapy: Implication for patient selection in systemic therapy trials. *Cancer* 2008; 113:2742-51.
- [100] Hsu CY, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, Loong CC, et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: the Taipei Integrated Scoring system. *J Hepatol* 2010;53:108-117.
- [101] Lei HJ, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Loong CC,Wu CW. Prognostic value and clinical relevance of the 6th edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 426-35.
- [102] Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 2000; 31:840-5.

- [103] Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new Western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001; 34: 529-34.
- [104] Yeh CN, Lee WC, Chen MF. Hepatic resection and prognosis for patients with hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: two decades of experience at Chang Gung memorial hospital. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1070-6.
- [105] Belghiti J, Regimbeau JM, Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 41-6.
- [106] Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS, Que FG, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg* 2011; 98: 697-703.
- [107] Alkofer B, Lepennec V, Chiche L. Hepatocellular cancer in the non-cirrhotic liver. *Journal of Visceral Surgery* 2011; 148: 3-11.
- [108] Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis* 2010; 42(5):341-7.
- [109] Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 681-95.
- [110] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma: long-term results of treatment and prognostic factors. *Ann Surg* 1999; 229: 216-22.



- [111] Poon RT, Fan ST, O'Suilleabhain CB, Wong J. Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 311-18.
- [112] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
- [113] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011; 17 (Suppl 2): S44-57.
- [114] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
- [115] Yao FY, Bass NM, Ascher NL, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a 4-year prospective study validating expanded criteria based on preoperative staging. *Hepatology* 2005; 42: 197A.
- [116] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13:e11-e22.
- [117] Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen B, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver

- transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449-55.
- [118] Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl* 2007; 13: S27-35.
- [119] Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 713-6
- [120] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
- [121] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
- [122] Ayuso C, Rimola J, García-Criado A. Imaging of HCC. *Abdom Imaging*. 2012; 37(2): 215-30.
- [123] Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687-91.
- [124] Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized Controlled Trial of Interferon Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2000; 31: 1-5.

- [125] Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995; 109: 917-22.
- [126] Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). *Lancet* 1998; 352: 17-20.
- [127] Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *Hepatology* 2004; 40:1361-9.
- [128] Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 411-7.
- [129] Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; Which, when and how? *Cancer Treat Rev.* 2012 Feb;38(1):54-62.
- [130] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 52: 762–73.
- [131] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52: 380–88.

- [132] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453–59.
- [133] Cho YK, Kim JK, Kim WT, Chung JW. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology* 2010; 51(4): 1284-90.
- [134] Majno PE, Mentha G, Mazzaferro V. Partial hepatectomy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: confirming the trial that will never be, and some comments on the indications for liver resection. *Hepatology* 2010; 51(4): 1116-8.
- [135] Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(1): 11-7
- [136] Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(7 Suppl): S342-7.
- [137] Komorizono Y , Oketani M , Sako K , Yamasaki N, Shibatou T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003; 97(5): 1253-62.
- [138] Kim SW , Rhim H , Park M , Kim H, Kim YS, Choi D et al . Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas adjacent to the

- gallbladder with internally cooled electrodes: assessment of safety and therapeutic efficacy. Korean J Radiol 2009; 10 (4): 366-76.
- [139] Teratani T , Yoshida H , Shiina S , Obi S, Sato S, Tateishi R, et al . Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. Hepatology 2006; 43(5): 1101-8.
- [140] Llovet JM , Vilana R , Brú C , Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al . Increased risk of tumor seeding after percutaneous radio frequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology 2001; 33 (5): 1124 - 1129 .
- [141] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 2003; 226 (2): 441 - 451.
- [142] Kong WT, Zhang WW, Qiu YD, Zhou T, Qiu JL, Zhang W, et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. World J Gastroenterol 2009; 15: 2651-6.
- [143] Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. AJR 2005; 184: 207-11.
- [144] Lencioni RA , Allgaier HP , Cioni D , Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003; 228 (1): 235-40.

- [145] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma,  $\leq$  4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127 (6): 1714-23.
- [146] Shiina S , Teratani T , Obi S , Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al . A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 122-30.
- [147] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54 (8): 1151-6.
- [148] Brunello F , Veltri A , Carucci P , Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (6): 727-35.
- [149] Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 514–24.
- [150] Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009; 11(9): 31.
- [151] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49: 453.

- [152] Lencioni R , Cioni D , Crocetti L , Franchini C, Pina CD, Lera J, et al . Early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234 (3): 961-7.
- [153] Poggi G, Montagna B, DI Cesare P, Riva G, Bernardo G, Mazzucco M, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a new percutaneous device: preliminary results. *Anticancer Res* 2013; 33(3): 1221-7.
- [154] Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19 (7): 1087-92.
- [155] Shibata T , Iimuro Y , Yamamoto Y , Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223 (2): 33-7.
- [156] Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, Szkandera B, Kemp W, Thomson KR. Irreversible Electroporation for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Initial Experience and Review of Safety and Outcomes. *Technol Cancer Res Treat*. 2013 Jan 25.
- [157] Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L .Hepatocellular carcinoma: new options for image-guided ablation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17(4): 399-403.
- [158] Huang YZ, Zhou SC, Zhou H, Tong M. Radiofrequency Ablation versus Cryosurgery Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Hepatogastroenterology*. 2013; 16;60(127).

- [159] Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JFH. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: S211-S221.
- [160] Doyon DMA, Jourde AM, Regensberg C, Frileux C. L'embolisation arterielle hepatique dans les tumeurs malignes du foie. *Ann Radiol* 1974; 17: 593-603.
- [161] Yamada R, Nakatsuka H, Nakamura K, Sato M, Tamaoka K, et al. Transcatheter arterial embolization therapy in unresectable hepatomas—experience in 15 cases. *Acta Hepatologica Japonica* 1979; 20: 595-603.
- [162] Miki D, Ochi H, Hayes CN, Aikata H, Chayama K. Hepatocellular carcinoma: towards personalized medicine. *Cancer Sci.* 2012; 103(5): 846-50.
- [163] Raoul JL , Sangro B , Forner A , Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37(3): 212 -20.
- [164] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30(1): 6-25.
- [165] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-88.
- [166] Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, Okuda S, Sasaki Y, Imaoka S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989; 97: 965-71.



- [167] Kawai S , Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, Hayashi S, et al. Prospective and randomized trial of lipiodoltranscatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma: A comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Semin Oncol* 1997; 24[2Suppl6]: S6.
- [168] Watanabe S, Nishioka M, Ohta Y, Ogawa N, Ito S, Yamamoto Y. Prospective and randomized controlled study of chemoembolization therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment in Shikoku area. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33[Suppl]: S93-6.
- [169] Ichida T, Kato M, Hayakawa A, Watanabe M, Igarashi K, Hata K, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with a CDDP-epirubicin-lipiodol suspension: a pilot clinico-pharmacological study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31[Suppl]: S51-4.
- [170] Ono Y, Yoshimasu T, Ashikaga R, Inoue M, Shindou H, Fuji K, Araki Y, Nishimura Y. Long-term results of lipiodol-transcatheter arterial embolization with cisplatin or doxorubicin for unresectable hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 564-8.
- [171] Lu W, Li Y, He X, Chen Y. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Evaluation of two kinds of dosages of anticancer drugs and analysis of prognostic factors. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2079-83.

- [172] Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KE. Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1994; 81: 1563-71.
- [173] Kobayashi S, Narimatsu Y, Ogawa K, Hashimoto S, Nakatsuka S, Miura H, et al. Transcatheter hepatic arterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol: experimental and pharmacological evaluation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31 Suppl: S45-50.
- [174] Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, Raby N, Metivier EM, Summers L, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: Effect of coadministration of lipiodol. *J Hepatol* 1991; 13: 120–7.
- [175] Dodds HM, Walpole ET, Rivory LP, Strong RW, Pond SM. Disposition of epirubicin after intraarterial administration in Lipiodol to patients with hepatocellular carcinoma. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 537-43.
- [176] Favoulet P, Cercueil JP, Faure P, Osmak L, Isambert N, Beltramo JL, et al. Increased cytotoxicity and stability of Lipiodol-pirarubicin emulsion compared to classical doxorubicin-Lipiodol: Potential advantage for chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2001; 12:801-6.
- [177] Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, Nishimine K, Nishimura Y, Hirohashi S, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: Study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 1997; 24[Suppl 6]: S6
- [178] Zhang G, Zhou XP, Guan YS. A study of the relationship between the blood supplies and iodized oil deposition in primary liver cancer after TACE. *J Med Imaging* 2004; 14: 718-21.

- [179] Doppman JL, Dunnick NR, Girton M, Fauci AS, Popovsky MA. Bile duct cysts secondary to liver infarcts: Report of a case and experimental production by small vessel hepatic artery occlusion. *Radiology* 1979; 130: 1-5.
- [180] Makuuchi M, Sukigara M, Mori T, Kobayashi J, Yamazaki S, Hasegawa H, et al. Bile duct necrosis: Complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology* 1985; 156: 33-4.
- [181] Coldwell DM, Stokes KR, Yakes WF. Embolotherapy: Agents, clinical applications, and techniques. *Radiographics* 1994; 14: 623-43.
- [182] Forsberg JO. Transient blood flow reduction induced by intraarterial injection of degradable starch microspheres. Experiments on rats. *Acta Chir Scand* 1978; 144: 275-81.
- [183] Lindell B, Aronsen KF, Rothman U. Repeated arterial embolization of rat livers by degradable microspheres. *Eur Surg Res* 1977; 9: 347-56.
- [184] Sigurdson ER, Ridge JA, Daly JM. Intra-arterial infusion of doxorubicin with degradable starch microspheres: Improvement of hepatic tumor drug uptake. *Arch Surg* 1986; 121: 1277-81.
- [185] Dakhil S, Ensminger W, Cho K, Niederhuber J, Doan K, Wheeler R. Improved regional selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres. *Cancer* 1982; 50: 631-5.
- [186] Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, Fundakowski CE, Lisker-Melman M, Chapman WC, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1661-6.

- [187] Rand T, Loewe C, Schoder M, Schmook MT, Peck-Radosavljevic M, Kettenbach J, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 313–8.
- [188] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(1): 41-52.
- [189] Horiguchi Y, Itoh M, Takagawa H, Imai H, Kamei A, Sekoguchi B, et al. Assessment of chemoembolization therapy for primary liver cancer using a stabilized adriamycin-lipiodol suspension. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31[Suppl]: S60–4.
- [190] Chung JW. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45[Suppl 3]: 1236-41.
- [191] Matsui O, Miyayama S, Sanada J, Kobayashi S, Khoda W, Minami T, et al. Interventional oncology: new options for interstitial treatments and intravascular approaches: superselective TACE using iodized oil for HCC: rationale, technique and outcome. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010 ;17(4): 407-9.
- [192] Monna T, Kanno T, Marumo T, Harihara S, Kuroki T, Yamamoto S, et al. A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma. *Gastroenterol Jpn.* 1982; 17(6): 542-9.

- [193] Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, Mack M, Schuster A, Schmitt J, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000; 214(2): 349-57.
- [194] Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, et al.. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed "on demand". *J Hepatol* 2012; 57(6): 1258-67.
- [195] Yamashita Y, Torashima M, Oguni T, Yamamoto A, Harada M, Miyazaki T, et al. Liver parenchymal changes after transcatheter arterial embolization therapy for hepatoma: CT evaluation. *Abdom Imaging* 1993; 18: 352–6.
- [196] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86: 353-64.
- [197] Wible BC, Rilling WS, Drescher P, Hieb RA, Saeian K, Frangakis C, et al. Longitudinal quality of life assessment of patients with hepatocellular carcinoma after primary transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:1024-30.
- [198] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578-83.
- [199] Brown KT, Nevins AB, Getrajdman GI, Brody LA, Kurtz RC, Fong Y, et al. Particle embolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9: 822-8.

- [200] Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 541-51.
- [201] Lencioni R , Crocetti L , De Simone P , Filippini F . Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects . *Transpl Int* 2010; 23 (7): 698 - 703.
- [202] Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
- [203] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- [204] Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-9.
- [205] Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5734-42.
- [206] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National

- Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205-16.
- [207] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010; 30(1): 52-60.
- [208] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. J Hepatol. 2011; 55(6): 1309-16.
- [209] Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. Tech Vasc Interv Radiol 2006; 9: 125-32.
- [210] Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HCC. Abdom Imaging 2011; 36: 300-14.
- [211] Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK, et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 505-12.
- [212] Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. Cancer Imaging 2007; 7: Spec No A:S 28-36.
- [213] Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, et al. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 3(3): 532-40.

- [214] Guan YS, Zheng XH, Zhou XP, Huang J, Sun L, Chen X et al. Multidetector CT in evaluating blood supply of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2127-9.
- [215] Bismuth H, Morino M, Sherlock D, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P, et al. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992; 163:387-94.
- [216] Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. *J Hepatol* 1995; 22: 410-5.
- [217] Takenaka K, Yoshida K, Nishizaki T, Korenaga D, Hiroshige K, Ikeda T, et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1995; 169:400-4.
- [218] Paye F, Farges O, Dahmane M, Vilgrain V, Flejou JF, Belghiti J. Cytolysis following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 176-80.
- [219] Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome: tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003; 89: 1423-7.
- [220] A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *N Engl J Med* 1995; 332: 1256-61.
- [221] Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1747-52.



- [222] Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: Predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996; 198: 33–40.
- [223] Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, Grishchenkova IV, Rozengauz EV. Ischemic complications of transcatheter arterial chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol* 2000; 41: 156–60.
- [224] Song SY, Chung JW, Han JK, Lim HG, Koh YH, Park JH, et al. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: Incidence, predisposing factors, and clinical outcome. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 313–20.
- [225] Leung TK, Lee CM, Chen HC. Anatomic and technical skill factor of gastroduodenal complication in post-transarterial embolization for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 280 cases. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1554–7.
- [226] Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: A prospective study. *Liver Int* 2004; 24: 210–5.
- [227] Guevara M, Fernandez-Esparrach G, Alessandria C, Torre A, Terra C, Montana X, et al. Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2004; 40: 646–51.
- [228] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with

- hepatocellular carcinoma larger than 3 cm: a randomized controlled trial. *Jama* 2008; 299: 1669-77.
- [229] Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001; 92: 1516–24.
- [230] Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, Vignali C, Cioni R, Mazzeo S, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995; 197: 812–8.
- [231] Becker G, Soezgen T, Olschewski M, Laubenberger J, Blum HE, Allgaier HP, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6104–9.
- [232] Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, et al. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int* 2004; 24:625–9.
- [233] Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 594–606.
- [234] Chow PK, Poon D, Win KM, Singh H, Han HS, Goh A, et al. Multicenter phase II study of SIR-sphere plus sorafenib as first-line treatment in patients with nonresectable hepatocellular carcinoma: the Asia-Pacific hepatocellular

- carcinoma trials group protocol 05 (AHCC05). J Clin Oncol 2010; 28(suppl): 4072A.
- [235] Chung Y, Kim B, Chen C, Wang J, CHU H, Yoon J, et al. Study in Asia of the combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) trial (START): second interim safety and efficacy analysis. J Clin Oncol 2010; 28(suppl): 4026A.
- [236] Stefos A, Gatselis N, Zachou K, Rigopoulou E, Hadjichristodoulou C, Dalekos GN. Descriptive epidemiology of chronic hepatitis B by using data from a hepatitis registry in Central Greece. Eur J Intern Med 2009; 20(1): 35-43.
- [237] Gatselis NK, Rigopoulou E, Stefos A, Kardasi M, Dalekos GN. Risk factors associated with HCV infection in semi-rural areas of central Greece. Eur J Intern Med 2007; 18(1): 48-55.
- [238] Okuda K. Hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2000; 32: 225–37.
- [239] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362: 1907-17.
- [240] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003; 37: 429-42.
- [241] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol 2008; 48(Suppl 1):S20-37.
- [242] Piscaglia F, Bolondi L. The intermediate hepatocellular carcinoma stage: Should treatment be expanded? Dig Liver Dis 2010; 42(Suppl 3): S258-63.

- [243] Shah SR, Riordan SM, Karani J, Williams R. Tumour ablation and hepatic decompensation rates in multi-agent chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *QJM* 1998; 91: 821-8.
- [244] Mabed M, Esmaeel M, El-Khoday T, Awad M, Amer T. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 492-9.
- [245] Jaeger HJ, Mehring UM, Castaneda F, Hasse F, Blumhardt G, Loehlein D, et al. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19: 388-96.
- [246] Kirchhoff TD, Bleck JS, Dettmer A, Chavan A, Rosenthal H, Merkesdal S, et al. Transarterial chemoembolization using degradable starch microspheres and iodized oil in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: evaluation of tumor response, toxicity, and survival. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 259-66.
- [247] Miraglia R, Pietrosi G, Maruzzelli L, Petridis I, Caruso S, Marrone G, et al. Predictive factors of tumor response to trans-catheter treatment in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: A multivariate analysis of pre-treatment findings. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6022-6.
- [248] Sangro B, D'Avola D, Iñarrairaegui M, Prieto J. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12(7): 1057-73.